

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af emicizumab som mulig standardbehandling til 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	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	28. juni 2018
Dokumentnummer	21604
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag

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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	4
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	4
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	5
8	Bilag.....	6

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler emicizumab** som mulig standardbehandling til patienter med inhibitor mod Faktor VIII, og hvor immuntolerancebehandling (ITI) ikke er mulig - eller ikke har været succesfuld.

Emicizumab tilføjer både en vigtig klinisk merværdi og betydelige besparelser i sammenligning med profylaktisk behandling med *activated prothrombin complex concentrate* (APCC).

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Emicizumab er godkendt til rutineprofylakse mod blødningsepisoder hos patienter med hæmofili A og inhibitor mod faktor VIII. Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for patienter, hvor immuntolerancebehandling ikke har være muligt eller ikke har været succesfuld.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning fra Roche den 11. april 2018. Vurderingen er gennemført på 11 uger.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at profylaktisk behandling med emicizumab hos patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke er mulig, eller ikke har været succesfuld, giver en:

- Vigtig klinisk merværdi sammenlignet med profylakse med APCC. Evidensens kvalitet 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.

4 Høring

Ansøger havde ingen indvendinger imod Medicinrådets kategorisering af den kliniske merværdi for emicizumab. Høringssvar blev modtaget den 4. juni 2018

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har indstillet, at emicizumab anbefales som mulig standardbehandling til patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld.

Behandling med emicizumab er forbundet med betydelige besparelser sammenlignet med APCC.

Amgros vurderer derfor, at omkostningerne for emicizumab er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi (vigtig), som lægemidlet tilbyder.

Konklusionen er baseret på SAIP for emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba).

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinerådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets 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

Sekretariatets arbejdsgruppe

Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig), Madina Saidj (projektdeltager), Ilse Linde (koordinator), Diana Odrobinakova (biostatistiker) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af emicizumab til hæmofili A med inhibitor mod faktor VIII
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af emicizumab til hæmofili A med inhibitor mod faktor VIII

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af emicizumab (Hemlibra) som mulig standardbehandling til patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	28-06-2018
Firma	Roche
Lægemiddel	Emicizumab (Hemlibra)
Indikation	Rutineprofylakse hos patienter med hæmofili A med inhibitor mod FVIII. Emicizumab (Hemlibra) kan hverken anvendes on demand (dvs. behandling kun ved opstået blødning) eller til behandling af blødninger under profylakse med emicizumab (Hemlibra).

Amgros' indstilling

- Det indstilles, at emicizumab (Hemlibra) **anbefales** som mulig standardbehandling til patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at emicizumab (Hemlibra) giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med APCC (Feiba).

Behandling med emicizumab (Hemlibra) er forbundet med betydelige besparelser sammenlignet med APCC (Feiba).

Amgros vurderer derfor, at omkostningerne for emicizumab (Hemlibra) er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Konklusionen er baseret på SAIP for emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba).

Konklusion per population

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Anbefaling som standard-behandling
Patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld	APCC (Feiba)	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba). SAIP på emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba) påvirker nedenstående resultater betydeligt. Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP, er besparelserne for emicizumab (Hemlibra) mindre end i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med emicizumab (Hemlibra) er forbundet med betydelige besparelser sammenlignet med APCC (Feiba).

Analysen er udelukkende baseret på lægemiddelomkostningerne ved profylaktisk behandling med emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba).

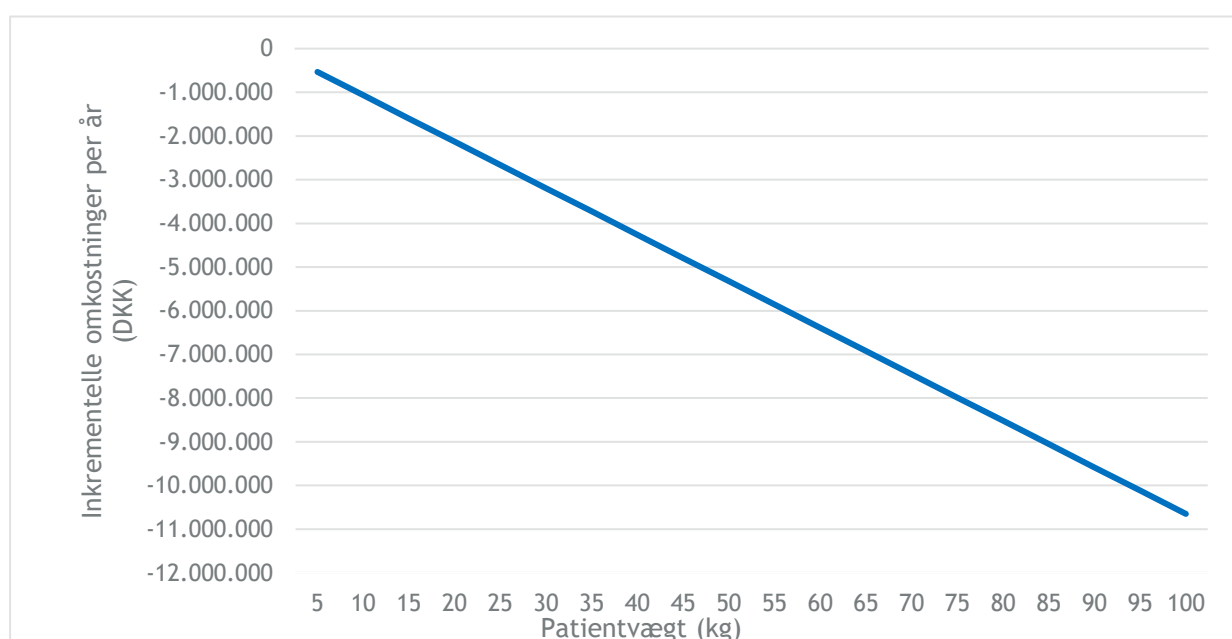
I tabel 2 illustreres de estimerede besparelser ved behandling med emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba) i det scenarie, som Amgros mener er mest sandsynligt.

Tabel 2 Estimeret gennemsnitlig besparelse per patient per år, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Emicizumab (Hemlibra)	APCC (Feiba)	-6.468.578

I figur 1 illustreres de estimerede besparelser ved behandling med emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba) som en funktion af patientens vægt.

Figur 1 Inkrementelle omkostninger per år for emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba) afhængig af patientvægten, justering af dosis/spild ikke inkluderet, AIP



Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af emicizumab (Hemlibra) som standardbehandling potentielt vil være en besparelse på ca. 65 mio. DKK per år ved fuldt optag.

Kontraktforhold

Amgros har indgået aftale med Roche om indkøb af Emicizumab. Aftalen trådte i kraft d. 9-04-2018 og løber indtil 31-12-2018 med mulighed for forlængelse i op til 2 gange 6 måneder.

EMICIZUMAB (HEMLIBRA)

TIL BEHANDLING AF HÆMOFILI A MED INHIBITOR MOD FAKTOR VIII

AMGROS 24. maj 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Emicizumab (Hemlibra) er indiceret til profylaktisk behandling mod blødninger hos patienter med hæmofili A med faktor VIII-inhibitor. Ca. 10 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med emicizumab (Hemlibra) for patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld. I analysen sammenlignes behandling med emicizumab (Hemlibra) med APCC (Feiba).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba).

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er emicizumab (Hemlibra) forbundet med en gennemsnitlig besparelse per patient på ca. 6.5 mio. DKK per år sammenlignet med APCC (Feiba).

Størrelsen af besparelsen afhænger af patientens vægt, hvor besparelsen stiger jo højere patientvægten er. Besparelsen per kg per år estimeres til at være ca. 105.000 DKK.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af emicizumab (Hemlibra) som standardbehandling potentielt vil være en besparelse på ca. 65 mio. DKK per år ved fuldt optag.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med emicizumab (Hemlibra) er forbundet med betydeligt lavere behandlingsomkostninger end APCC (Feiba).

Liste over forkortelser

ABR	Årlig blødningsrate
AIP	Apotekernes indkøbspris
APCC	Activated prothrombin complex concentrate. Plasmaderiveret FIII-by-passingagent, der indeholder en kombination af koagulationsfaktorer
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
ITI	Immuntolerancebehandling
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
SPC	Summary of product characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3.1 Behandling med emicizumab (Hemlibra)	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	13

4 Budgetkonsekvenser	13
-----------------------------	-----------

5 Diskussion	13
---------------------	-----------

6 referencer	14
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche
Handelsnavn:	Hemlibra
Generisk navn:	Emicizumab
Indikation:	Profylakse mod blødninger hos patienter med hæmofili A med faktor VIII-inhibitorindledende endokrin-baseret behandling.
ATC-kode:	B02BX06

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	11-04-2018
Endelig rapport færdig:	25-05-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	44 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Emicizumab (Hemlibra) er indiceret til profylaktisk behandling mod blødninger hos patienter med hæmofili A med faktor VIII-inhibitor. Roche (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af emicizumab (Hemlibra) og har den 11.04.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af emicizumab (Hemlibra) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med emicizumab (Hemlibra) til patienter med inhibitor mod FVIII, hvor immuntolerancebehandling (ITI) ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af emicizumab (Hemlibra) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med emicizumab (Hemlibra) med behandling med APCC (Feiba).

1.2 Patientpopulation

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 (PUP, previously untreated patients) udvikler antistoffer (inhibitor), hvilket gør faktorproduktet uvirksomt. Patienter med inhibitor har derfor stor risiko for blødningsepisoder. Inhibitor ses relativt sjældent hos tidligere behandlede patienter (Previous 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 hæmofilcentre i hhv. Aarhus og København (1).

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

1.3.1 Behandling med emicizumab (Hemlibra)

Indikation

Emicizumab er godkendt til rutineprofylakse hos patienter med hæmofili A med inhibitor mod FVIII. Emicizumab (Hemlibra) kan hverken anvendes on demand (dvs. behandling kun ved opstået blødning) eller til behandling af blødninger under profylakse med emicizumab (Hemlibra).

Virkningsmekanisme

Emicizumab (Hemlibra) er et rekombinant, humaniseret, monoklonalt modificeret immunoglobulin G4, som binder sig til faktor IXa og X, hvorved det efterligner funktionen af den manglende FVIII

Dosering

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

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret APCC (Feiba) 100 IE/kg hver 2. dag (+ APCC 200 IE/kg/døgn ved blødning) som komparator.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med emicizumab (Hemlibra) 1,5 mg/kg ugentlig (3 mg/kg ugentlig de første 4 uger) (+ rFVIIa ved blødning 90 mikrg/kg gentaget hver 2. time i alt 3 gange) sammenlignet med APCC (Feiba) 100 IE/kg hver 2. dag (+ APCC 200 IE/kg/døgn ved blødning) for følgende population:

- Patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet har defineret, at merværdien som udgangspunkt vurderes over en tidshorisont på minimum 6 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med emicizumab (Hemlibra) med behandling med APCC (Feiba) for patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Modellen er en simpel omkostningsmodel, hvor lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling estimeres ud fra doseringen angivet i Medicinrådets protokol. Modellen inkluderer udelukkende behandlingsomkostninger tilknyttet den givne behandlingslinje og inkluderer ikke behandlingsskift. Modellen estimerer ikke samlet behandlingstid per patient, da ansøger antager, at behandlingen vil være længerevarende/kronisk, og at der umiddelbart ikke vil være forskel i behandlingens længde mellem de to lægemidler. Modellen omfatter to populationer, hhv. patienter som tidligere har været i profylaktisk behandling, og patienter som tidligere har været i on-demand-behandling.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers valg om at estimere meromkostningerne per tidsenhed, eftersom datagrundlaget til at estimere samlet behandlingens længde og eventuelle forskelle mellem de to behandlingsarme er meget begrænset.

Amgros vurderer, at modellen er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har estimeret omkostningerne for hhv. 1. behandlingssår, og per efterfølgende behandlingssår.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Amgros mener, at den mest anvendelige tidshorisont er årlige omkostninger, hvilket også omfattes af ansøgers model.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Alle lægemiddelpriser er hentet fra www.medicinpriser.dk og anvendes på AIP-niveau. Ressourceforbrug (dosering) er baseret på doseringen i Medicinrådets protokol (4). Ansøger antager, at populationen som tidligere har været i profylaktisk behandling, består af børn samt at populationen, som tidligere har været i on-demand-behandling består af voksne. Ansøger antager, at den gennemsnitlige vægt for de to patientpopulationer er 36 kg og 74,75 kg for hhv. tidligere profylaktisk behandling og on-demand-behandling. Ansøger anvender på trods af de estimerede gennemsnit ikke den gennemsnitlige vægt for hver patientpopulation i analysen, men estimerer i stedet hvor stor en andel af patienterne der vejer hhv. 10 kg, 20 kg, 30 kg, 40 kg, 50 kg, 60 kg, 70 kg, 80 kg, og 85

kg. Ansøger udregner derefter omkostningerne for hver enkelt af de nævnte patientvægte, og laver et vægtet gennemsnit af omkostningerne på baggrund af dette.

Tabel 1 nedenfor illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke	Pris (DKK)
Emicizumab (Hemlibra)	1 stk.	30 mg	18.000,00
	1 stk.	60 mg	36.000,00
	1 stk.	105 mg	63.000,00
	1 stk.	150 mg	90.000,00
APCC (Feiba)	1 stk.	1000 IE	8.597,45

Kilde: www.medicinpriser.dk d. 09-04-2018

Ansøger har inkluderet dosisjustering/svind i analysen således, at der rundes op til nærmeste hele pakning for hver patient.

Omkostninger til blødninger under profylaksebehandling

Ansøger har inkluderet omkostninger til blødninger, der opstår under profylaksebehandling. Estimaterne for årlige blødningsrater (ABR) er taget fra studierne HAVEN I (5) og FEIBA-NF (6). Til at estimere gennemsnitsomkostningerne forbundet med blødninger for emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba) har ansøger anvendt median ABR fra de to studier. ABR er i HAVEN I inddelt i forskellige behandlingsarme efter om patienterne tidligere har modtaget on-demand (arm A) - eller profylaksebehandling (arm C). Median ABR var for arm A og arm C hhv. 2 og 0. Ansøger har valgt kun at anvende blødningsraten for arm C. Ansøger antager således, at median ABR for emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba) er hhv. 0 og 7,9. Til at udregne omkostningerne forbundet med blødningerne har ansøger anvendt doseringen beskrevet i Medicinrådets protokol (se ovenstående afsnit 1.3.1-1.3.2).

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af de to behandlinger. Ressourceforbruget er baseret på input fra en dansk kliniker, SPC for emicizumab (Hemlibra), HAVEN I og FEIBA-NF. Enhedsomkostninger er hentet DAGS- og DRG-takster 2017 samt Rigshospitalets takstkatalog 2017. Ansøger antager at behandlingsforløbene er identiske for de to behandlinger, hvorfor der ikke estimeres at være forskel i omkostningerne.

Omkostninger til utilsigtede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til utilsigtede hændelser i modellen. For emicizumab (Hemlibra) har ansøger inkluderet omkostninger til kavernøs sinustrombose/trombotiske hændelser og trombotisk mikroangiopati. Frekvenserne af utilsigtede hændelser er hentet fra SPC'et for emicizumab (Hemlibra). For APCC (Feiba) har ansøger inkluderet omkostninger til brystsmerte, allergiske reaktioner samt kateterinfektioner. Frekvenserne er hentet fra PRO-FEIBA (7). Enhedsomkostninger er hentet fra DRG-takster 2017.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til tabt patienttid og transport for de to behandlinger. Det antages at tabt patienttid er 3,5 timer per besøg ved bivirkninger og 2 timer for besøg knyttet til monitorering. Enhedsomkostninger er hentet fra AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger.

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Amgros er uforstående over for ansøgers valg af metode til at estimere patientvægte og således den gennemsnitlige dosis per patient. Det er en unødvendigt kompliceret tilgang, der introducerer yderligere antagelser og usikkerhed. Det er ligeledes ikke plausibelt, at patienter udelukkende kan have én af de nævnte patientvægte. Amgros mener, at ansøgers inddeling i hhv. børn og voksne er unødvendig, og komplicerer estimerne. I stedet er det mere hensigtsmæssigt at inddele patienter efter om de tidligere har fået on-demand- eller profylaksebehandling ligesom i de kliniske studier uden at tage særligt hensyn til patientalder. Amgros anerkender dog, at det er plausibelt at gennemsnitsalderen i den ene gruppe er noget lavere end i den anden. HAVEN I inkluderede ikke patienter på under 40 kg, og studiet inkluderede ikke børn < 12 år. Det er derfor ikke muligt at udlede effektdata for patienter < 12 år og < 40 kg fra dette studie. Eftersom ansøger antager at gennemsnitsvægten for den ene population er 36 kg, mener Amgros derfor ikke, at det er rimeligt at anvende HAVEN I som grundlag for analysen af denne patientgruppe.

Ifølge Medicinrådets protokol er patienternes vægt afgørende for den samlede dosis af profylaksebehandlingen, mens tidligere behandling som udgangspunkt ikke påvirker doseringen. Der er stor usikkerhed knyttet til gennemsnitsvægten for patientpopulationen i Danmark. Ligeledes må det forventes, at patientvægten for børn i patientpopulationen i gennemsnit forøges over tid, mens den for voksne holdes nogenlunde konstant. Baseret på disse faktorer, og fordi det er en meget heterogen gruppe bestående af få patienter, hvor store udsving i kropsvægt kan forekomme mellem patienter, mener Amgros det mest hensigtsmæssige er at præsentere de inkrementelle omkostninger som en funktion af kropsvægten.

Ansøger har fået førnævnte kliniker til at estimere den gennemsnitlige vægt for hhv. børn og voksne inden for indikationen i Danmark, hhv. 40 kg for børn og 75-80 kg for voksne. Amgros vurderer, at det mest plausible estimat af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger opnås ved at anvende gennemsnittet af de to vægtestimater. Amgros antager således, at en gennemsnitlig patient i hovedanalysen vejer 58,75 kg. Resultatet bør dog tolkes med en vis forsigtighed jf. ovenstående afsnit.

Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed knyttet til de øvrige omkostninger, inkluderet i analysen, eftersom de er estimeret ud fra separate studier uden at foretage en systematisk indirekte analyse. Der er således ikke justeret for covariater ved baseline og taget højde for forskelle i studiedesign. Amgros mener derfor, at estimerne bør tolkes med stor forsigtighed.

Mediane værdier er ikke anvendelige i en sundhedsøkonomisk analyse, hvor gennemsnitlige omkostninger skal estimeres. Derfor kan Amgros ikke acceptere ansøgers tilgang til at estimere omkostningerne til blødninger. Derudover mener Amgros ikke, det er rimeligt, at ansøger udelukkende anvender estimatet for arm C, som får emicizumab (Hemlibra) til at fremstå mere fordelagtig. Amgros anerkender, at der umiddelbart ser ud til at være en lavere frekvens af blødninger ved brug af emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba), men grundet det mangelfulde datagrundlag vælger Amgros ikke at estimere omkostningerne forbundet med blødningerne.

Amgros er uforstående over for, hvorfor ansøger har anvendt PRO-FEIBA til at estimere frekvenser for utilsigtede hændelser for APCC (Feiba), når FEIBA-NF anvendes til at estimere ABR. Grundet usikkerhed for sammenligningen af øvrige omkostninger, har Amgros dog ikke lavet en grundig analyse af dette. Omkostninger til monitorering, utilsigtede hændelser og patienttid er desuden af lille betydning for resultatet af analysen.

Amgros vurderer på dette grundlag, at det vil være mest retvisende udelukkende at inkludere lægemiddelomkostninger til profylaksebehandling for de to lægemidler i hovedanalysen. Amgros har været i dialog med ansøger om dette, og ansøger medgiver, at dette vil være den mest hensigtsmæssige tilgang i denne konkrete sag.

Af gennemsigthedshensyn præsenterer Amgros øvrige omkostninger i resultatafsnittet for ansøgers analyse. Øvrige omkostninger inkluderes dog ikke i Amgros' hovedanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i en gennemsnitlig besparelse per patient på ca. 3,5 mio. DKK for emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba) per år for patienter i tidligere profylaktisk behandling. For patienter i tidligere on-demand-behandling estimeres besparelsen at være ca. 8 mio. DKK per år.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder i tabel 2 og 3.

Tabel 2 Resultat af ansøgers hovedanalyse for patienter i tidligere profylaktisk behandling, gns. omkostninger per patient, per år, DKK, AIP

	Emicizumab (Hemlibra)	APCC (Feiba)	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger profylakse	2.073.600	5.681.873	-3.559.450
Lægemiddelomkostninger blødninger ved profylakse	0	9.780	-9.780
Monitoreringsomkostninger	15.719	15.719	0
Omkostninger til utilsigtede hændelser	761	1.922	-1.161
Patientomkostninger	18.526	21.402	-2.876
Totale omkostninger	2.108.606	6.681.873	-3.573.267

Tabel 3 Resultat af ansøgers hovedanalyse for patienter i tidligere on-demand-behandling, gns. omkostninger per patient, per år, DKK, AIP

	Emicizumab (Hemlibra)	APCC (Feiba)	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger profylakse	3.799.800	11.813.756	-8.013.956
Lægemiddelomkostninger blødninger ved profylakse	0	20.308	-20.308
Monitoreringsomkostninger	15.719	15.719	0
Omkostninger til utilsigtede hændelser	761	1.922	-1.161
Patientomkostninger	11.884	13.622	-1.738
Totale omkostninger	2.108.606	6.681.873	-8.037.163

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Modellen omfatter udelukkende lægemiddelomkostninger
- Den gennemsnitlige patientvægt antages at være 58,75 kg

Amgros' analyse resulterer i en gennemsnitlig besparelse per patient på ca. 6.5 mio. DKK for emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba) per år.

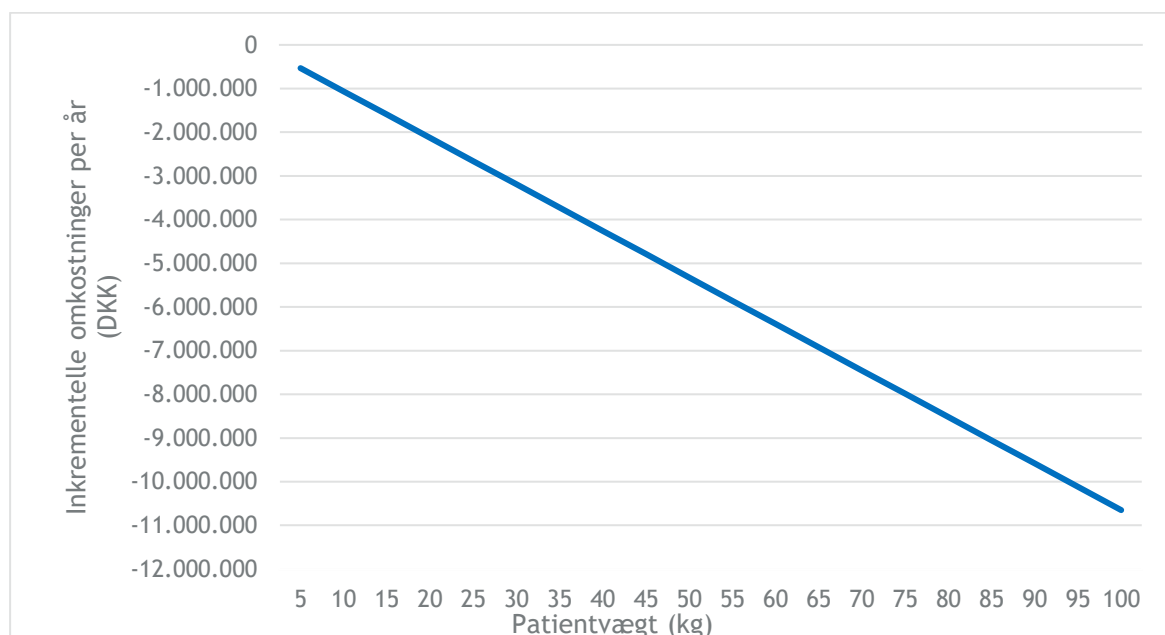
Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, per år, DKK, AIP

	Emicizumab (Hemlibra)	APCC (Feiba)	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	2.961.000	9.218.078	-6.468.578
Totale omkostninger	2.961.000	9.218.078	-6.468.578

Som tidligere nævnt, mener Amgros, at det er mest retvisende at præsentere de inkrementelle omkostninger som en funktion af patienternes kropsvægt, eftersom vægten kan variere meget mellem patienter. Dette illustreres i figur 1. Som det fremgår af figur 1, stiger besparelsen ved at anvende emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba) jo mere patienten vejer. Besparelsen ved at anvende emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba) per år er ca. 105.000 DKK per kg patientvægt. Estimatet inkluderer ikke dosisjustering/spild i modsætning til estimatet i tabel 4.

Figur 1 Inkrementelle omkostninger per år for emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med APCC (Feiba) afhængig af patientvægten, justering af dosis/spild ikke inkluderet, AIP



3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Med anvendelse af de foreskrevne doser i Medicinrådets protokol er der generelt lav usikkerhed forbundet med resultatet, eftersom den eneste variabel som udgangspunkt er patienternes vægt. Øvrige omkostninger vil med de nuværende priser (AIP) for emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba) have meget lille betydning for resultatet. Ligeledes vil dosisjustering og potentielt medicinspild have lille betydning for resultatet med de nuværende priser.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Fagudvalget estimerer, at populationen omfatter ca. 10 patienter i Danmark. Med fuldt optag og en antaget gennemsnitsvægt på 58,75 kg, kan emicizumab (Hemlibra) potentielt resultere i besparelser på ca. 65 mio. DKK per år sammenlignet med APCC (Feiba).

5 DISKUSSION

Behandling med emicizumab (Hemlibra) er på AIP-niveau forbundet med store besparelser per patient sammenlignet med APCC (Feiba) med doserne angivet i Medicinrådets protokol. Besparelsen stiger desto flere kg patienten vejer.

En begrænsning ved analysen er, at data ikke tillader direkte sammenligning øvrige omkostninger mellem de to behandlinger, og således ikke af omkostningerne til blødninger, monitorering, utilsigtede hændelser, og patienttid. De øvrige omkostninger udgør dog, med den nuværende AIP på emicizumab (Hemlibra) og APCC (Feiba), en lille andel af de samlede omkostninger.

6 REFERENCER

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili [Internet]. 2016. Available from: <http://rads.dk/media/4111/bgnhaemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Nordic Hemophilia Guidelines [Internet]. 2017. Available from: http://nordhemophilia.org/library/Files/PDFskjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf%0A
3. EMA EMA. SmPC Hemlibra [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf
4. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af emicizumab til behandling af hæmofili A med inhibitor mod faktor VIII. 2018;1–12.
5. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;2017:NEJMoa1703068. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703068>
6. Antunes S V., 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*. 2013;20(1):65–72.
7. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(18):1684–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1104435>

Fra: Jain, Pavika <pavika.jain@roche.com>

Sendt: 4. juni 2018 09:42

Til: Dorte Glintborg <DGL@medicinraadet.dk>

Emne: Re: Medicinrådet har godkendt vurderingsrapporten for emicizumab

Kære Dorte,

Mange tak for fremsendte dokument.

Vi har ikke nogle kommentarer til vurderingen af den kliniske merværdi, og ønsker derfor ikke at gøre brug af høringsfristen.

Vh.

Pavika

Pavika Jain Lyngsie
Value Demonstration Manager

Roche a/s
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre

Mobil: +45 4214 2938
pavika.jain@roche.com
www.roche.dk

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 subkutant 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

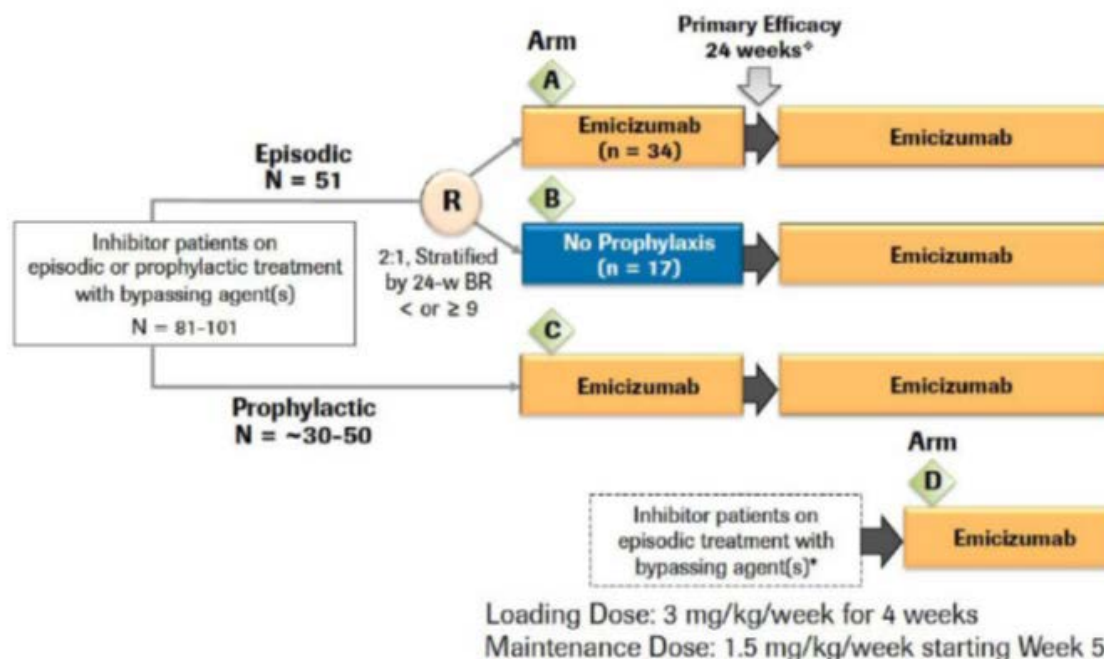
HAVEN I [6] er et ublindat studie, hvor patienter med hæmofili A og inhibitor blev allokeret til en af fire behandlingsarme (A, B, C, D). Patienter, der inden studiet var i on-demand behandling med *bypassing agents*, blev randomiseret til profylakse med emicizumab (arm A) eller ingen profylakse (arm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

Ansøgning om vurdering af den kliniske
merværdi for Hemlibra[®] (emicizumab) som
rutineprofylakse mod blødninger hos
mennesker med hæmofili A med faktor VIII-
inhibitor.

Indhold

1	Essentiel information.....	4
2	Forkortelser	6
3	Resumé	6
4	Litteratursøgning	8
4.1	Relevante studier.....	9
4.2	Væsentlige karakteristika ved de inkluderede studier	11
5	Kliniske spørgsmål	12
5.1	Klinisk spørgsmål 1	13
5.1.1	Præsentation af relevante studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål.....	14
5.1.2	Resultater per studie	27
5.1.3	Narrativ analyse - Besvarelse af spørgsmålet for patienter som forud for indgang i studiet modtog <i>on-demand</i> behandling.....	29
5.1.4	Narrativ analyse - Besvarelse af spørgsmålet for patienter som forud for indgang i studiet modtog <i>profylaktisk</i> behandling:.....	38
5.2	Andre overvejelser	49
5.2.1	Praktiske oplysninger om emicizumab.....	49
5.2.2	Vægtbaseret dosering af emicizumab.....	52
6	Referencer	53
7	Appendices	55
7.1	Appendiks - Væsentlige karakteristika ved de inkluderede studier	55
7.2	Appendiks – Tromboemboliske hændelser – detaljeret analyse	70
7.3	Appendiks	74
7.4	Appendiks - Litteratursøgning	77

Tabel 1 Oversigt over figurer

FIGUR 1 INTRA-INDIVIDUEL SAMMENLIGNING FOR N=13 BØRN SOM BÅDE DELTOG I NON-INTERVENTIONSSTUDIET OG I HAVEN 2	46
FIGUR 2 FOREKOMST AF TROMBOEMBOLISKE HÆNDELSER	72

Tabel 2 Oversigt over tabeller

TABEL 1 OVERSIGT OVER FIGURER	3
TABEL 2 OVERSIGT OVER TABELLER	3
TABEL 3 KONTAKTINFORMATION	4
TABEL 4 OVERSIGT OVER LÆGEMIDLET	4
TABEL 5 FORKORTELSER	6
TABEL 6 RELEVANTE STUDIER INKLUDERET I ANSØGNINGEN	9
TABEL 7 EFFEKT MÅL DEFINERET AF MEDICINRÅDET	14
TABEL 8 STUDIER ANVENDT TIL BESVARELSE AF DET KLINISKE SPØRGS MÅL	15
TABEL 9 BASELINE KARAKTERISTIKA FOR PATIENTPOPULATIONER I PROFYLAKTISK BEHANDLING	24
TABEL 10 RESULTATER FOR PATIENTER, SOM TIDLIGERE HAR VÆRET I ON DEMAND BEHANDLING – MEDIAN ABR OG LIVSKVALITET	31
TABEL 11 SIKKERHEDSENDEPUNKTER FOR ALLE PATIENTER OG FOR PATIENTER I APCC STUDIERNE	36
TABEL 12 (A3A) RESULTATER FOR ABR FOR HAVEN 1/ ARM C	39
TABEL 13 HAEMOPHILIA-SPECIFIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE FOR ADULTS (HAEM-QOL) FOR VOKSNE (≥ 18 ÅR) (GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE TIL UGE 25)	41
TABEL 14 HAEMOPHILIA-SPECIFIC QOL IN ADOLESCENTS (HAEMO-QOL-SF)* (GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE TIL UGE 25)	42
TABEL 15 MEDIAN OG GENNEMSNITLIG ABR FOR PATIENTER I HAVEN 2	45
TABEL 16 ANDRE KRITISKE OG VIGTIGE ENDEPUNKTER – HAVEN 2 DATA	46
TABEL 17 HAEMOPHILIA-SPECIFIC QUALITY OF LIFE ASSESSMENT FOR CHILDREN SHORT FORM (HAEMO-QOL-SF)	48
TABEL 18 ADAPTED INHIB-QOL, INHIBITOR-SPECIFIC QUESTIONNAIRE WITH ASPECTS OF CAREGIVER BURDEN (ADAPTED INHIB-QOL)	48
TABEL 19 PRAKTISKE OPLYSNINGER OM EMICIZUMAB	49
TABEL 20 (TABLE A2) VÆSENTLIGE KARAKTERISTIKA VED HAVEN I (EMICIZUMAB)	55
TABEL 21 (TABLE A2) VÆSENTLIGE KARAKTERISTIKA VED HAVEN II (EMICIZUMAB)	61
TABEL 22 (TABLE A2) VÆSENTLIGE KARAKTERISTIKA VED PRO-FEIBA (APCC)	65
TABEL 23 (TABLE A2) VÆSENTLIGE KARAKTERISTIKA VED FEIBA NF (APCC)	67
TABEL 24 LITTERATURSØGNING – INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER	77

1 Essentiel information

Tabel 3 Kontaktinformation

Name	Lise Eckhoff
Title	Country Medical Manager
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 42 14 29 77
E-mail	Lise.eckhoff@roche.com
Name	Pavika Jain Lyngssie
Title	Value Demonstration Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 42 14 29 38
E-mail	Pavika.jain@roche.com

Tabel 4 Oversigt over lægemidlet

Proprietary name	Hemlibra®
Generic name	Emicizumab
Marketing authorization holder in Denmark	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Storbritannien
ATC code	B02BX06
Pharmacotherapeutic group	Andre systemiske hæmostatika
Active substance(s)	Emicizumab
Pharmaceutical form(s)	Injektionsvæske, opløsning
Mechanism of action	Emicizumab danner bro mellem aktiveret faktor IX og faktor X og genopretter funktionen af den manglende aktivering af faktor VIII, der er nødvendig for effektiv hæmostase. Der er intet strukturelt fællesskab eller sekvenshomologi mellem emicizumab og faktor VIII, og emicizumab inducerer eller forstærker derfor ikke udviklingen af inhibitor til faktor VIII.
Dosage regimen	Den anbefalede dosis er 3 mg/kg 1 gang om ugen i de første 4 uger (opstartsdosis), og derefter 1,5 mg/kg 1 gang ugentligt (vedligeholdelsesdosis). Hemlibra skal gives som subkutan injektion.

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Hemlibra er indiceret som rutineprofylakse mod blødninger hos mennesker med hæmofili A med faktor VIII-inhibitor. Hemlibra kan anvendes af alle aldersgrupper.
Other approved therapeutic indications	n/a
Will dispensing be restricted to hospitals?	Ja (BEGR)
Combination therapy and/or co-medication	Ingen
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Hemlibra 30 mg/ml injektionsvæske, opløsning</p> <p>Et 3 ml, klart type-I hætteglas med butylgummiprop, lamineret med fluororesinfilmm og falset med aluminiumshætte med plastiklåg, der kan vippes af. Hver æske indeholder ét hætteglas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvert hætteglas med 30 mg emicizumab indeholder 1 ml opløsning til injektion i en koncentration på 30 mg/ml. <p>Hemlibra 150 mg/ml injektionsvæske, opløsning</p> <p>Et 3 ml, klart type-I hætteglas med butylgummiprop, lamineret med fluororesinfilmm og falset med aluminiumshætte med plastiklåg, der kan vippes af. Hver æske indeholder ét hætteglas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvert hætteglas med 60 mg emicizumab indeholder 0,4 ml opløsning til injektion i en koncentration på 150 mg/ml. • Hvert hætteglas med 105 mg emicizumab indeholder 0,7 ml opløsning til injektion i en koncentration på 150 mg/ml. • Hvert hætteglas med 150 mg emicizumab indeholder 1 ml opløsning til injektion i en koncentration på 150 mg/ml.
Orphan drug designation	Nej

2 Forkortelser

Tabel 5 Forkortelser

ABR	Annual Bleeding Rate (årlig blødningsrate)
aPCC	Aktiveret prothrombin complex koncentrat (FEIBA®)
BU	Bethesda Unit
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels
FVIIa	Faktor VIIa (NovoSeven®)
FVIII	Faktor VIII
Haem-A-QoL	Hemophilia-Specific Quality of Life Questionnaire
Haemo-QoL-SF	Hemophilia-Specific Quality of Life - Short Form
IU	International Unit (international enhed)
NIS	Non- interventionsstudie
rFVIII	Rekombinant Faktor VIIa
SAE	Serious adverse event
SF-36	Short Form 36
SmPC	Summary of Product Characteristics (produktresumé)
TE	Tromboemboli
TMA	Trombotisk mikroangiopati

3 Resumé

Til besvarelsen af PICO spørgsmål skelnes mellem patienter som tidligere har været i on demand behandling og patienter som tidligere har været i profylaktisk behandling:

- *On-demand* populationen: Metode: narrativ sammenligning af HAVEN 1 (arm A) og to aPCC studier (PRO-FEIBA og FEIBA-NF). Narrativ analyse er valgt da studierne er meget forskellige.
- *Profylakse* populationen: Ingen andre studier til sammenligning. Her beregnes den absolutte forskel for patienter i HAVEN 1, arm C, som er deres egen kontrol samt narrativ præsentation af data for HAVEN 2 (interim data).

Effektmål: Median ABR og livskvalitet er behandlet forskelligt afhængig af, hvilken behandling patienten fik før indtrædelse i studiet (*on-demand* eller *profylakse*).

Effektmål: alvorlige og mindre alvorlige tromboemboliske komplikationer, ophør af behandling pga. bivirkninger samt anafylaktiske reaktioner behandles samlet i den narrative beskrivelse og sammenlignes med aPCC studierne.

On-demand populationen:

Median ABR: Denne viser en fordel for emicizumab og opfylder kravene til en forbedring på 5 blødninger i henhold til protokollen fra Medicinrådet. HAVEN 1: Median ABR for behandlede blødninger 0,0; IQR [3,73] og median ABR for alle blødninger 2,0; IQR [9,87]; PRO-FEIBA: Median ABR: Ikke rapporteret; FEIBA-NF: ABR median 7,9; IQR [8,1].

Livskvalitet: Der er meget få muligheder for at sammenligne data. Den mest sammenlignelige score er Haem-A-QoL Mean (SD). Gennemsnitlig forbedring i den totale score i HAVEN 1 (arm A) er 11 (SD;14) efter 25 uger og i FEIBA-NF studiet 9,5 (SD; 12,8) efter 12 mdrs. behandling. Alle data er opgjort forskellig i HAVEN 1 og PRO-FEIBA studierne – derfor er ingen sammenligning mulig.

Sikkerhedseffekt mål:

Alvorlige tromboemboliske komplikationer (skelner mellem emicizumab alene eller sammen med aPCC): Ingen alvorlige tromboemboliske komplikationer hos patienter behandlet med monoterapi med hhv. emicizumab eller aPCC. Der er set tilfælde (2,5 pr 100 patienter pr år) hos patienter, som behandles med begge præparater samtidigt.

Mindre alvorlige tromboemboliske komplikationer: Ingen set hos patienter behandlet med monoterapi med hhv. emicizumab eller aPCC i de 4 studier. Der er set 0,6 hændelser per 100 patienter pr år hos patienter som modtog emicizumab og aPCC > 100U/kg/dag i over 24 timer samtidig.

Behandlingsophør pga. bivirkninger: Samlet set stort forskel på emicizumab og PRO-FEIBA – opfylder krav fra protokol på 5% forskel, men ikke helt for FEIBA-NF. Emicizumab: 4/189= 2,1%; PRO-FEIBA 7/33 =21,1% – ikke opgjort om det er pga. bivirkninger. FEIBA-NF: 1/17= 5,9%.

Anafylaksi: Emicizumab opfylder således kravene for en forskel på over 2 hændelser per 100 patienter pr år. Ingen tilfælde af anafylaksi i de 4 studier, men allergiske/hypersensitivetsreaktioner: 0,6 Pr 100 patient pr år for emicizumab, 6 per 100 patienter pr år i PRO-FEIBA og 5,9 pr 100 patienter pr år i FEIBA-NF.

Profylakse populationen:

HAVEN 1 arm C, median ABR: Denne viser en fordel for emicizumab og opfylder kravene til en forbedring på 5 blødninger i henhold til protokollen fra Medicinrådet. Median ABR – behandlede blødninger 0,0; IQR [2,23] og alle blødninger 0,0 IQR [6,52]. For patienter, som var deres egen kontrol (tidligere profylakse, N=24) var der en 10,57 absolut forskel til fordel for emicizumab.

Livskvalitet: Opfylder kravet om mindste kliniske relevante forskel på 5, som defineret i protokollen. 8 patienter havde udfyldt Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-QoL) for voksne (≥ 18 år). Der sås en forbedring i den totale score på 16. N=13 have udfyldt Haemophilia-specific QoL in adolescents (Haemo-QoL-SF) for unge patienter (alder 12-17 år). Patienter har samlet set en forbedring på 11 i den totale score.

HAVEN 2, median ABR: Understøtter HAVEN 1 studiet. Median ABR (N=23)-behandlede blødninger 0,0; IQR [0,0] og median ABR for alle blødninger 1,5; IQR [4,53] - interim data.

Livskvalitet: Opfylder således kravene til 5 point som mindste kliniske relevante forskel. N=7 havde færdiggjort *Haemo-QoL-SF* spørgeskemaet og viste en forbedring i den totale score på 9,8 point. N=16 havde udfyldt *Adapted Inhib-QoL, Inhibitor-Specific Questionnaire with Aspects of Caregiver Burden*, som viste en forbedring i den totale score på 21,8 point.

4 Litteratursøgning

Der er gennemført systematisk litteratursøgning efter relevant litteratur omhandlende hæmofili A med inhibitor og emicizumab.

Elektronisk søgning blev foretaget i MEDLINE/Pubmed samt via Cochrane Central. Søgningen indeholder termer, som er beskrivende for området. Der er søgt på lægemiddel/komparators generiske og handelsnavn, samt evt. alternative navne for nogle komparatorer.

To medarbejdere screenede uafhængigt af hinanden alle referencer på titel og abstract niveau efter fastlagte in- og eksklusionskriterier i referencehåndteringsværktøj og fuldtekstreferencer blev udvalgt til gennemgang. Ved usikkerhed om hvorvidt en reference, på titel og abstract niveau lever op til in- og eksklusionskriterierne, blev disse referencer udvalgt til fuldtekstgennemgang. Ved eventuel uenighed blev en 3. part (medical peer) involveret. Herefter blev fuldtekstreferencer gennemlæst af Medical Manager. Ekskluderede fuldtekstreferencer med begrundelse fremgår af appendiks.

Den fulde søgning og selektion fremgår af PRISMA flowdiagrammer. Hånd søgt litteratur indgår i PRISMA flowdiagram.

Dato for søgning: 24. og 25. marts blev søgning foretaget i hhv. PubMed/MEDLINE og Cochrane Central. Se 7.4 Appendiks - Litteratursøgning (s.77) for detaljer.

4.1 Relevante studier

Tabel 6 Relevante studier inkluderet i ansøgningen

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question*
Oldenburg J, et al Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med; 2017, 377(9): 809-818 [1]	HAVEN I	NCT02622321	2015-2016	1
HAVEN 1 updates: Mancuso ME 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. American Society of Hematology (Poster #1071); 2017 [2]	HAVEN I	NCT02622321	2015-2016	1
HAVEN 1 updates: Oldenburg J et al; Prophylaxis and Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: HAVEN 1 study, EAHAD 2018; Poster 120. [3]	HAVEN I	NCT02622321	2015-2016	1
Interim data: Young G, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors American Society of Hematology (Poster #85); 2017 [4]	HAVEN II	NCT02795767	2016-2018 (ikke afsluttet)	1
Mancuso ME et al: HAVEN 2 updated analysis Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PWHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study Haemophilia, Volume 24, Issue S1, p23-31; 2018. [5]	HAVEN II	NCT02795767	2016-2018 (ikke afsluttet)	1
Leissinger C, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors N Engl J Med; 2011, 365(18): 1684-92[6]	ProFEIBA	NCT00221195	NOV2003-SEP2008	1
Gringeri A, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor	ProFEIBA (QoL)	NCT00221195	NOV2003-SEP2008	1

complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia; 2013, 19(5): 736-43. [7]				
Antunes SV, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors Haemophilia; 2014, 20(1): 65-72[8]	FEIBA NF	NCT00851721	MAR2009-OKT2012	1
Stasyshyn O, 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; 2014, 20(5): 644-50. [9]	FEIBA NF (QoL)	NCT00851721	MAR2009-OKT2012	1
*when multiple clinical questions are defined in the protocol				

4.2 Væsentlige karakteristika ved de inkluderede studier

I ansøgningen indgår data fra i alt fire kliniske studier. Karakteristika er tabuleret i appendiks 7.1.

Studier med emicizumab (Hemlibra)

HAVEN I er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III klinisk forsøg med formål at evaluere effekt, sikkerhed og farmakokinetik af profylaktisk emicizumab sammenlignet med ingen profylakse hos patienter med hæmofili A og inhibitor.[1]

De væsentlige karakteristika for dette studie kan findes i Tabel 20 på side 55.

HAVEN II er et multicenter, open-label, fase III klinisk forsøg med formål at evaluere effekt, sikkerhed og farmakokinetik af subkutan administration af emicizumab hos pædiatriske patienter med hæmofili A og inhibitor. Data er ikke publiceret endnu, og det er interim data som er med i denne ansøgning. [4]

De væsentlige karakteristika for dette studie kan findes i Tabel 21 på side 61.

Studier med aPCC (FEIBA)

Pro-FEIBA er et prospektivt randomiseret, cross-over studie af effekten af aPCC til forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A og inhibitor.[6, 7]

De væsentlige karakteristika for dette studie kan findes i Tabel 22 på side 65.

FEIBA NF er et prospektivt open-label randomiseret parallel studie med formål at evaluere effekt og sikkerhed af profylaktisk versus on demand behandling hos patienter med hæmofili A eller B og højtiter inhibitor.[8, 9]

De væsentlige karakteristika for dette studie kan findes i Tabel 23 på side 67

Der redegøres for relevante forskelle og ligheder i studie- og patientkarakteristika i Tabel 8 (s. 15) og Tabel 9 (s. 24) i afsnit 5.1.1.

5 Kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål:

Jævnfør emicizumab-protokollen opdeles patientpopulationen i to grupper: En, som havde modtaget on-demand behandling forud for indgang i studiet, og en gruppe, som havde fået profylaktisk behandling forud for indgang i studiet.

- Til besvarelse af spørgsmålet om patientgruppen, som modtog on-demand behandling før indgang i emicizumab-studiet, bruges arm A i HAVEN 1 studiet[1] og prospektive interventionsstudier af aPCC.[8, 9]
- Til besvarelse af spørgsmålet om patienter, som modtog profylaktisk behandling før opstart af emicizumab, bruges arm C i HAVEN 1.[1] Derudover vil HAVEN 2 data også blive behandlet i dette afsnit.[4] I HAVEN 2 studiet modtog 73,3% af patienterne profylaktisk behandling forud for indgang i studiet. Bemærk venligst, at der kun foreligger interim data for dette studie og at der ikke foreligger en egentlig publikation. EMA godkendelsen er dog også baseret på disse data og derfor afrapporteres de i denne ansøgning.[10, 11]

Bemærkning til komparator:

Der findes ingen prospektive interventionsstudier med aPCC givet som profylakse i en dosis på 100 IU/ kg. I denne ansøgning bruges de to eneste prospektive interventions studier som foreligger: PRO-FEIBA [6] og FEIBA-NF [8], hvor patienterne i begge studier bliver behandlet med 85IU/kg \pm 15 %.

Livskvalitet til de to aPCC studier bliver besvaret via to publikationer, som hører til henholdsvis PRO-FEIBA og FEIBA-NF studierne[7, 9]

For at udarbejde denne ansøgning på det bredest mulige grundlag er der derfor inkluderet data fra studiet FEIBA NF [8], selv om der i gruppen af profylaktisk behandlede patienter indgår én patient (ud af 17 patienter i alt) med hæmofili B. Den ene patient vurderes ikke at have afgørende indflydelse på resultatet af studiet og det vurderes, at det samlede datagrundlag for de i alt 17 patienter alligevel må antages at være repræsentativt.

Valg af analysemetode:

Til besvarelse af de kliniske spørgsmål for den tidligere on-demand gruppe har vi valgt at bruge en narrativ beskrivelse, da studierne generelt er meget forskellige:

I Tabel 9 (s. 24f) ses baseline-karakteristika for HAVEN 1, HAVEN 2, PRO-FEIBA og FEIBA-NF studierne. Det bemærkes, at det ikke er rapporteret, hvor mange patienter, som var i profylaktisk eller i on-demand behandling forud for indgang i PRO-FEIBA og FEIBA-NF studierne; vi har derfor antaget, at patienterne var i on-demand behandling forud for opstart.

Forskelle på PRO-FEIBA, FEIBA-NF og HAVEN 1:

- Forskellen i design og follow-up tid: PRO-FEIBA studiet et prospektivt randomiseret, open-label, overkrydsningsforsøg med en opfølgningstid på 6 måneder og FEIBA-NF studiet et fase III randomiseret multicenter open-label to-armet parallelgruppe-studie med en opfølgningstid på 12 mdr. HAVEN 1 er designet som et et open-label randomiseret parallelgruppe-studie med en opfølgningstid på 6 mdr.
- Forskelle i patientkarakteristika og gennemførelse af studierne: I PRO-FEIBA studiet blev børn ned til 2 år inkluderet og i FEIBA-NF studiet kunne børn ned til 4 år inkluderes. Til sammenligning blev der i HAVEN 1 kun inkluderet patienter \geq 12 år
- Forskel i gennemførelse af studiet: I PRO-FEIBA studiet gennemførte 26/33 patienter studiet, mens meget få udgik af både FEIBA-NF og HAVEN 1 studiet.

- Patient antal: Hæmofili A med inhibitor er en relativ sjælden sygdom og det har begrænset antallet af patienter der kan inkluderes i de forskellige studier. I PRO-FEIBA studiet var der således inkluderet 26 patienter som gennemførte behandlingen og i den profylaktiske arm i FEIBA-NF var der 17 patienter. Til sammenligning var der N=35 i arm A og N=49 i arm C i HAVEN 1 studiet.
- Forskel i effektmål: PRO-FEIBA studiet angiver ikke resultatet i median ABR og FEIBA-NF angiver ikke den gennemsnitlige ABR.

På baggrund af disse forskelle i studierne, er valget derfor blevet en narrativ analyse.

For endepunkterne alvorlige tromboemboliske komplikationer, mindre alvorlige tromboemboliske komplikationer, ophør af behandlingen pga. bivirkninger og anafylaksi har vi valgt at behandle HAVEN 1, HAVEN 2, PRO-FEIBA og FEIBA-NF studierne samtidig. Dette bundes i forskellige opfølgningstider i HAVEN 1 og 2 studiet samt endda i de forskellige arme i HAVEN 1 studiet. Derfor har vi valgt at tage udgangspunkt i EPAR data, som også inkludere data fra fase I/II forsøget (ACE002JP) fordi de har givet mulighed for at lave de anmodede udregninger. I de opdaterede data fra d. 21. april 2017 (HAVEN 1) og 8. maj 2017 var der 189 patienter som havde modtaget minimum en dosis emicizumab, og omregnet til patient-år svarer dette til 157,8 patient-år. Dette gjorde det muligt at besvare effektmålene, som ønsket i protokollen.

Data fra FEIBA-NF studiet er allerede opgjort pr år, mens patienterne i PRO-FEIBA studiet kun har været behandlet i et halvt år og når det har givet mening har vi forsøgt at kalkulere data fra dette studie, så det var pr patient år.

Median ABR og livskvalitet behandles forskelligt for de to sub-grupper som anmodet (tidligere på *on-demand* behandling og tidligere i *profylaktisk* behandling).

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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?

Population

Patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld.

Intervention

Emicizumab 1,5 mg/kg ugentlig (3 mg/kg ugentlig de første 4 uger) (+ rFVIIa ved blødning 90 mikrg/kg gentaget hver 2. time i alt 3 gange).

Komparator

Medicinerådet har ønsket data for en dosering af aPCC (Feiba) på 100 IE/kg hver 2. dag (+ APCC 200 IE/kg/døgn ved blødning).

I de kliniske forsøg med FEIBA er der anvendt en dosis på:

AICC (FEIBA) profylakse med en target dosis på 85 Units (U) per kg \pm 15 % på tre ikke-konsekutive dage hver uge. [6, 8]

Derfor anvendes data baseret på denne dosering i nærværende ansøgning.

Effektmål

De af Medicinerådet valgte effektmål fremgår af Tabel 7.

Tabel 7 Effektmål defineret af Medicinrådet				
Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
ABR α	Kritisk	Alvorligt symptom	Median antal blødninger per patient i studiet omregnet til per år (desuden ønskes oplyst det totale antal blødninger per studie)	5 blødninger per år per patient
Alvorlig tromboemboli	Kritisk	Alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 per 100 patienter per år
Mindre alvorlig tromboemboli	Vigtig	Ikke-alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 per 100 patienter per år
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Vigtigt	Alvorlig bivirkning	Andel patienter	5 %
Anafylaksi	Vigtig	Alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 hændelser per 100 patienter per år
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	EQ-5D HAEMO-QOL/HAEMO-AQOL	0,5 SD inden for samme skala

5.1.1 Præsentation af relevante studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål

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

Information om de fire studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål er tabuleret nedenfor.

I Tabel 8 findes en sammenstilling af studiedesign, definition af effektmål med videre.

I Tabel 9 er forskelle og ligheder i patientdemografi/baseline data illustreret.

Det skal bemærkes, at tilgængelige data for FEIBA er begrænset af flere årsager

- Godkendelsen af FEIBA er sket gennem de nationale lægemiddelmyndigheder, hvorfor der ikke findes en europæisk Public Assessment Report.
- Studieprotokollen er kun offentlig tilgængelig for PRO-FEIBA studiet, men ikke for FEIBA NF studiet
- Der er yderst begrænset information i supplements til de publicerede artikler[6, 8]
- Afsnit 5.1 i produktresuméet er meget kortfattet
- Data på www.clinicaltrials.gov er anført meget kortfattet
- Definitioner af effektmål er fraværende eller meget kortfattede i tilgængelige kilder.

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
Reference	Oldenburg 2017[1]	Young 2017 (ASH - oral) Interim data. [4]	Leissinger 2011[6] (primær) Gringeri 2013[7] (QoL)	Antunes[8] 2014 (primær) Stasyshyn 2014[9] (QoL)
Geografi	Australien, Costa Rica, Frankrig, Italien, Japan, Korea, New Zealand, Polen, Spanien, Sydafrika, Storbritannien, Taiwan, Tyskland, USA	Costa Rica, Frankrig, Italien, Japan, Spanien, Sydafrika, Tyrkiet, Storbritannien, Tyskland, USA	Finland, Frankrig, Italien, Polen, Rumænien, Sverige, Tyrkiet, Tyskland, USA,	Brasilien, Bulgarien, Japan, Kroatien, New Zealand, Polen, Rumænien, Rusland, Ukraine, USA
Studieperiode	NOV 2015- OKT 2016	2016-2018	NOV 2003-SEP 2008	MAR2009-OKT2012
Intervention	Arm A (N=35): Emicizumab 3 mg/kg/uge subkutant i de første 4 uger, herefter en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/uge Arm C (N=49): Emicizumab 3 mg/kg/uge subkutant i de første 4 uger, herefter en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/uge	Emicizumab 3 mg/kg/uge subkutant i de første 4 uger, herefter en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/uge (N=60)	AICC (FEIBA) profylakse med en target dosis på 85 Units (U) per kg \pm 15 % på tre ikke-konsekutive dage hver uge (N=26).	Profylaktisk Faktor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA NF) 85 \pm 15 IU/kg hver anden dag (N=17)
Komparator	On demand behandling med by-passing agents (FVIIa eller aPCC) ved gennembrudsblødninger.	Ingen -	AICC (FEIBA) on demand med en target dosis på 85 Units (U) per kg \pm 15 % ved blødningsepisoder (N=26)	On demand Faktor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA NF), doseret efter investigators vurdering (N=19)
Design	Open label randomiseret parallelgruppe studie	Et ikke-randomiseret open label enkeltarm fase III studie	Prospektivt randomiseret, open-label, overkrydsningsforsøg.	Fase III randomiseret multicenter open-label to-armet parallelgruppe studie.
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Kropsvægt \geq 40 kilogram (kg) på screeningstidspunktet • Diagnosen kongenit hæmofili A af enhver sværhedsgrad og en dokumenteret anamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • Børn yngre end 12 år gamle, med mulighed for deltagere i alderen 12 til 17 år vejende <40 kg (kun kohorte A); samt deltagere <2 år gamle kan inkluderes når de 	<ul style="list-style-type: none"> • Hæmofili A af enhver sværhedsgrad med en dokumenteret anamnese med høj-titer inhibitor (>5 Bethesda Units (BU)) 	<ul style="list-style-type: none"> • Karnofsky performance score på \geq 60 • Hæmofili A eller B af enhver sværhedsgrad med en dokumenteret anamnese med højtiter inhibitor (> 5 Bethesda

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
	<p>med højtiter inhibitor dvs. ≥ 5 Bethesda Units [BU])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumenteret behandling med on demand eller profylaktisk bypassing agent inden for minimum de seneste 24 uger. • ≥ 6 blødninger inden for de seneste 24 uger forud for screening (hvis i behandling med on demand bypassing agent) eller ≥ 2 blødninger i de seneste 24 uger (hvis i profylaktisk behandling med bypassing agent) 	<p>protokoldefinerede kriterier for interimanalysen er opfyldt. (kun kohorte A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosen hæmofili A af enhver sværhedsgrad og dokumenteret anamnese med højtiter inhibitor (dvs. ≥ 5 Bethesda Units) • Behov for behandling med by-passing agents 	<ul style="list-style-type: none"> • igangværende brug af by-passing agents (PCC, aPCC eller rFVIIa) til behandling af blødninger • ≥ 6 blødning med behov for bypassing behandling inden for de seneste seks måneder 	<p>unit (BU)) i mindst 12 måneder eller hvis inhibitor titer er ≤ 5 BU, og forsøgspersonen er refraktær med enten øget dosis af både faktor VIII eller Faktor IX påvist ved deltagerens anamnese.</p> <ul style="list-style-type: none"> • For nærværende i behandling på on demand basis for behandling af blødningsepisoder. • ≥ 12 blødningsepisoder som kræver behandling med by-passing agents i de seneste 12 måneder, ud fra anamnesen
Alder	12 år og ældre	<12 år (12-17 år, hvis kropsvægt < 40 kg)	24 måneder og ældre	≥ 4 til ≤ 65 år gammel
Hæmofili type	Hæmofili A	Hæmofili A	Hæmofili A	Hæmofili A og B (se narrativ)
Opfølgningstid	<p>Median</p> <p>Arm A: 29,5 (0,1-48,9) uger</p> <p>Arm C: 19,14 (6,9-45,3) uger</p> <p>Samlet: 24,0 (3,0-47,9) uger</p> <p>Yderligere opfølgning er rapporteret i arm C- data cut-off 21. april 2017:</p> <p>Arm C: 55.6 (24.1–70.7) uger</p>	<p>Median</p> <p>12,1 (7-14) uger (interimanalyse)</p>	6 måneder	12 måneder ± 14 dage
Tidspunkt for primært effektmål	Efter 24 uger	52 uger (ved endelig analyse)	Slutning af måned 6	Slutning af måned 12
Definition af effektmål				
Årlig blødningsrate (ABR)				

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
Definition af blødninger	<p><u>Spontane blødninger:</u> Blødninger skal klassificeres som spontane, hvis en patient registrerer en blødning, hvor der ikke er nogen kendt udløsende faktor så som sikkert traume, forudgående 'anstrengende' aktivitet eller ekstrem aktivitet. Let jogging anses for ikke anstrengende, mens sprint anses for anstrengende, kortvarig styrketræning er 'moderat', mens gentagen vægtløftning er 'ekstrem'.</p> <p><u>Traumatiske blødninger:</u> blødninger klassificeres som traumatiske, hvis en patient noterer en blødning, hvor der er en kendt eller opfattet årsag til blødningen. Fx hvis en patient motionerede anstrengende og der efterfølgende opstod en blødning, vil blødningen blive rapporteret som en traumatisk blødning selv om intet konkret traume fandtes. Blødninger, forudgået af traumer, klassificeredes naturligvis som traumatiske.</p> <p>Blødninger relateret til indgreb/kirurgi: fx hæmatomer fra enhver forn for kirurgi eller</p>	Som for HAVEN 1	I PRO-FEIBA studiet er der ikke en direkte beskrivelse af den anvendte definition af en blødning, men det bemærkes, at primært effektmål er beskrevet som en "relevant blødning" og andet steds i protokollen beskrives definitionen på en relevant blødning som citat "relevant bleeds (i.e., events requiring treatment with factor concentrates)" [ref: protokol s. 6.	I publikationen angives blødninger som "bleeding episodes". Det anføres, at hver episode kunne omfatte mere end en led- eller ikke-ledrelateret anatomisk placering. Det anføres, at alle blødninger er blevet behandlet i tabel 2 i publikationen.

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
	invasive procedurer (fx tandudtrækning, venepunktur, eller subkutan administration af lægemiddel) eller invasive diagnostiske procedurer (lumbal punktur, a-punktur, eller endoskopisk biopsi).			
Definition af blødningshændelser	<p>Der anvendtes en standardiseret definition af blødning, tilpasset efter standardkriterierne defineret af Subcommittee on Standards and Criteria, FVIII/FIX subcommittee of the International Society of Thrombosis and Hemostasis [Blanchette 2014</p> <p>En hændelse anses for en blødning, hvis der administreres koagulationsfaktorer for at behandle tegn eller symptomer på blødning (smerte, hævelse etc.).</p> <p>Blødningen begynder ved det første tegn på blødning og slutter 72 timer efter den seneste behandling for blødningen, inden for hvilke ethvert blødningssymptom på samme sted eller injektioner</p>	Som for HAVEN I	Se ovenfor	Se ovenfor

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
	<p>mindre ≤ 72 fra hinanden anses for at udgøre samme blødning</p> <p>Enhver injektion taget > 72 timer efter den foregående injektion anses for at være den første injektion for en ny blødning</p> <p>Enhver blødning på et sted anses for at være en separat blødning.</p> <p>Definitionen af en "<u>behandlet blødning</u>": <i>"DEFINITIONS OF A TREATED BLEED</i></p> <p><i>A bleed was considered to be a "treated bleed" if it was directly followed by a hemophilia medication reported to be a "treatment for bleed," without an intervening bleed and irrespective of the time between the treatment and the preceding bleed. A bleed and the first treatment thereafter were considered to be pairs (i.e., one treatment belonged to one bleed only), with the following exception: if multiple bleeds occurred on the same calendar day, the subsequent treatment was considered to apply</i></p>			

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
	<p><i>for each of these multiple bleeds (which were, however, counted as separate bleeds). Bleeds due to surgery/procedure were not included in the primary analysis. Only treatments that were recorded as "treatment for bleed" were included in the determination of a treated bleed."</i></p> <p>(Ref.: Protokollen. HAVEN 1 s. 307; Ej oversat pga. risiko for misforståelser i oversættelsen)</p> <p><i>Definitionen af "<u>Alle blødninger</u>": "All bleeds" comprise both treated and non-treated bleeds. In this definition, all bleeds are included, irrespective of treatment with coagulation factors, with the following exception: bleeds due to surgery/procedure are excluded as for the primary analysis".</i></p> <p>REF: protokollen for HAVEN 1 s. 268; Ej oversat pga. risiko for misforståelser i oversættelsen</p> <p><i>Definitionen af en <u>ikke-behandlede blødninger</u>: "For non-treated bleeds (not followed by any treatments</i></p>			

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
	<p><i>with coagulation factors before the recording of a subsequent bleed), it is implemented by calculating a treatment-free period of 72 hours from the bleed itself.”</i></p> <p>(Ref.: HAVEN 1 protokollen s. 268; Ej oversat pga. risiko for misforståelser i oversættelsen)</p>			
Metode til opgørelse af ABR	<p>Beregningen af Annual Bleed Rate [Ref.: HAVEN 1 protokollen 6.5.1, og [1]] For alle blødningsrelaterede effektmål blev sammenligningerne af blødningsraten i Arm A vs. Arm B udført med anvendelse af en negativ binomial regressionsmodel for at fastlægge blødningsraten per dag, som blev konverteret til en annualiseret blødningsrate. Modellen tog således højde for forskellige opfølgningstider med antallet af blødningsepisoder (for hver patient) som funktion af randomiseringen og med den tid, som hver deltager forblev i studiet inkluderet, som en del af modellen. Modellen omfattede også antallet af blødninger (<9 eller</p>	Som for HAVEN I	<p>I dette studie er ABR ikke anvendt som effektmål. Blødningseffekt målet beregnedes som den kumulative incidens af blødninger over 6 måneders behandlingsperiode. Forskellen i blødningsfrekvens beregnedes med en parret t-test på per protokol populationen. Dette er ikke omregnet til ABR i publikation eller SmPC. Desuden opgjordes den månedlige incidens af blødninger udtrykt ved antallet af blødninger per måned per patient for begge grupper. [StatAnaPlan p. 15, 6.4.1]</p>	<p>ABR beregnet som [(antal blødningsepisoder/observeret antal behandlingsdage) * 365,25]. ABR blev transformeret ved hjælp af kvadratroden af antallet af observerede blødningsepisoder ($X =$ blødninger per år), $X' = \sqrt{X + 0.5}$) for at stabilisere variansen og tilpasse stikprøvens distribution med antagelsen om normalitet, til brug ved t-test. Til yderligere vurdering af forskellen i ABR mellem behandlingsregimer anvendtes en negativ binomial mixed model til at evaluere antallet af blødningsepisoder som den afhængige variabel og behandlingsregime som den uafhængige. Gentagen effekt over tid blev inkluderet da hver forsøgsperson bidrog med</p>

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
	<p>≥9) i løbet af de seneste 24 uger forud for inklusion i studiet.</p> <p>Antallet af blødninger blev også annualiseret for hver patient med følgende formel: $ABR = (\text{antal af blødninger i effektperioden} / \text{total antal dage i effektperioden}) \times 365,25$</p>			multiple observationer over perioden
Metode til registrering af blødningshændelser	<p>Patienterne (eller værge) udfylder dagligt et elektronisk spørgeskema (ePRO device) som spørger om de har haft en blødning, hvorefter applikationen præsenterer uddybende spørgsmål iht ovenstående definitioner. Data uploades løbende til den centrale database.</p>	Som for HAVEN I – udfyldes af forældre/omsorgsgiver	Blødningshændelser var selvrapporterede og blev noteret i en studielog, med starttidspunkt, blødningssted samt behandling.	Blødningshændelser (ætiologi, sværhedsgrad og anatomisk placering) var selvrapporterede og registreret i en patientdagbog.
Alvorlig tromboemboli	<p>Forud defineret effektmål: Incidens og sværhedsgrad af tromboemboliske hændelser</p> <p>Definition af alvorlig/ikke-alvorlig er ikke anført</p>	<p>Forud defineret effektmål: Incidens og sværhedsgrad af tromboemboliske hændelser</p> <p>Incidens og sværhedsgrad af trombotisk mikroangiopati</p> <p>Definition af alvorlig/ikke-alvorlig er ikke anført</p>	Safety er fortrinsvis opgjort som incidensen af behandlingsrelaterede adverse experiences. Der er specielt fokus på tromboemboliske hændelser. Der er ikke specificeret en opdeling i alvorlige eller mindre alvorlige.	Antallet af tromboemboliske events [12 måneder±14 dage]. Der er ikke specificeret en opdeling i alvorlige eller mindre alvorlige.
Mindre alvorlig tromboemboli	Som ovenfor	Som ovenfor	Safety er fortrinsvis opgjort som incidensen af behandlingsrelaterede adverse experiences. Der er specielt fokus på tromboemboliske hændelser. Der er ikke	Antallet af tromboemboliske events [12 måneder±14 dage]. Der er ikke specificeret en opdeling i alvorlige eller mindre alvorlige.

Tabel 8 Studier anvendt til besvarelse af det kliniske spørgsmål				
	HAVEN I	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
			specificeret en opdeling i alvorlige eller mindre alvorlige.	
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Incidens af adverse events som fører til ophør med behandling er defineret som effektmål	Incidens af adverse events som fører til ophør med behandling er defineret som effektmål	Ikke defineret som effektmål	Ikke defineret som effektmål.
Anafylaksi	Incidens af svær overfølsomhed, anafylaksi og anafylaktiske reaktioner er defineret som effektmål	Incidens af svær overfølsomhed, anafylaksi og anafylaktiske reaktioner er defineret som effektmål	Ikke specificeret som effektmål	Ikke defineret som effektmål
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> • Hemophilia-Specific Quality of Life (Haem-A-QoL) Questionnaire Physical Health Score hos voksne (≥18 år gamle) patienter • Haem-A-QoL Questionnaire Total Score hos voksne (≥18 år gamle) patienter • European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) Visual Analog Scale Score • EQ-5D-5L Index Utility Score • Hemophilia-Specific Quality of Life - Short Form (Haemo-QoL-SF) Questionnaire Total Score hos unge (12-17 år) 	<ul style="list-style-type: none"> • HRQoL for børn i alderen 8-17 år i henhold til Haemo-QoL-Short Form (SF) (patientudfyldt) • Proxy-rapporteret HRQoL og aspekter ved omsorgsgivers byrde ved hjælp af Adapted InhibQoL Including Aspects of Caregiver Burden questionnaire for alle børn (udfyldt af omsorgsgiver) 	Livskvalitet vurderedes hos patienter ≥14 år med Short-Form (SF)-36 og EQ-5D. (rapporteret i Gringeri 2013[7])	Livskvalitet vurderedes ved screening, 6 måneder og ved afslutning (12 mdr) ved EQ-5D, Haem-A-QoL, Haemo-QoL, og visual analogue scale (VAS) til generel vurdering af smerte. (rapporteret i Stasyshyn 2014[9])
Bemærkninger			<i>Information om definitioner af blødninger samt statistisk analysemetode er yderst begrænset i de anvendte kilder[6] [7] [12] [13], (samt studieprotokol og statistisk analyseplan). Der findes ikke en EPAR for FEIBA.</i>	<i>Information om definitioner af blødninger samt statistisk analysemetode er yderst begrænset i de anvendte kilder [8] [9] [12] [14]. Det har ikke været muligt at fremskaffe protokol eller statistisk analyseplan. Der findes ikke en EPAR for FEIBA.</i>

Tabel 9 Baseline karakteristika for patientpopulationer i profylaktisk behandling					
Studie	HAVEN I Arm A - profylakse	HAVEN I Arm C - profylakse	HAVEN II Alle patienter - profylakse	PRO-FEIBA Alle patienter - profylakse	FEIBA-NF Profylakse armen
Reference	Oldenburg 2017	Oldenburg 2017	Young 2017 (ASH – oral) [4]	Leissing 2011 (primær) [6] Gringeri 2013 (QoL) [7]	Antunes 2014 (primær) [8] Stasyshyn 2014 (QoL) [9]
Antal patienter i profylakse	35	49	60	26	17
Alder, median, (år)	38,0 (12-68) <18 år: 4 (11 %)	17,0 (12-75) < 18 år: 26 (53 %)	7 (1-15) < 2 år, n (%): 2 (3,3 %) 2 til < 6 år, n (%): 17 (28,3 %) 6 til < 12 år, n (%): 38 (63,3 %) ≥ 12 år, n (%): 3 (5,0 %)	28,7 (2,8-62,8) [for de 26 evaluerede patienter] Antal < 12 år: 6 Antal 12-21 år: 4 Antal >21 år: 16	23,5 (7-56) [samlet for både on demand og profylakse patienter] ≥7 og <12 år: 3 (17.6 %) ≥12 og <16 år 2 (11.8 %) ≥16 år: 12 (70.6 %)
Median vægt	NR	NR	22,9 kg (9,5-63,0)	60,8 kg	NR
Antal patienter i tidl. profylaktisk behandling	0	49 aPCC: 36 (73,5 %) rFVII: 15 (30,6 %) FVIII: 1 (2,0 %) Andet: 1 (2,0 %)	44 (73,3%)	Cross over studie, hvor 14 patienter var i profylaktisk behandling i 6 mdr., efterfulgt af on demand behandling i 6 mdr.	NR
Antal patienter i tidligere on demand behandling	31 aPCC: 27 (77,1 %) rFVII: 22 (62,9 %) FVIII: 1 (2,9 %) Andet: 1 (2,9 %)	0	16 (26,7 %)	Cross over studie, hvor 12 patienter var i on demand behandling i 6 mdr. efterfulgt af profylaktisk behandling i 6 mdr.	NR
Tid fra inhibitor udvikling til inklusion	NR	NR	NR	11,2 (0,2-31,7) år	NR
Hæmofili type	A: 100 %	A: 100 %	A: 100 %	A – 26 (100 %)	A: 16 (94,1 %) B: 1 (5,9 %)

Tabel 9 Baseline karakteristika for patientpopulationer i profylaktisk behandling					
Studie	HAVEN I Arm A - profylakse	HAVEN I Arm C - profylakse	HAVEN II Alle patienter - profylakse	PRO-FEIBA Alle patienter - profylakse	FEIBA-NF Profylakse armen
Sværhedsgrad af hæmofili	Mild: 2 (6 %) Moderat: 2 (6 %) Svær: 31 (89 %)	Mild: 1 (2 %) Moderat: 1 (2 %) Svær: 47 (96 %)	Mild: 2 (3,3 %) Moderat: 1 (1,7 %) Svær: 57 (95 %)	NR (svær iht. inklusionskriterier)	Moderat: 1 (5,9 %) Svær: 16 (94,1 %)
Median dosis (min-max)	NR	NR	NR	NR	81 U/kg (48-97)
Median antal enheder administreret totalt	NR	NR	NR	NR	904354 (35432-1384714)
Median antal blødninger (forudgående 24 uger)	NR [inkl. krit.: ≥ 6 blødninger inden for de seneste 24 uger forud for screening (hvis i behandling med on demand bypassing agent) eller ≥2 blødninger i de seneste 24 uger (hvis i profylaktisk behandling med bypassing agent)]	NR [inkl. krit.: ≥ 6 blødninger inden for de seneste 24 uger forud for screening (hvis i behandling med on demand bypassing agent) eller ≥2 blødninger i de seneste 24 uger (hvis i profylaktisk behandling med bypassing agent)]	6,0 (0-155)	NR [inkl. krit.: ≥6 blødninger i forudgående 6 måneder]	NR [inkl. krit.: >12 blødninger i forudgående 12 måneder]
≥9 blødninger i 24 uger forud for inklusion (— antal. (%))	24 (69)	26 (53)	NR	NR	NR
Target led	Antal (%) 25 (71) >1 target led- antal/totalt antal (%): 18/25 (72)	Antal (%) 34 (69) >1 target led- antal/totalt antal (%): 24/34 (71)	23 patienter (38,3 %)	NR	0: 4 (23.5) 1: 6 (35.3) 2-3: 4 (23.5) ≥4: 3 (17.6)
Højeste historiske titer af Faktor VIII inhibitor					
Antal patienter med tilgængelige data	32	47	NR	NR	NR

Tabel 9 Baseline karakteristika for patientpopulationer i profylaktisk behandling					
Studie	HAVEN I Arm A - profylakse	HAVEN I Arm C - profylakse	HAVEN II Alle patienter - profylakse	PRO-FEIBA Alle patienter - profylakse	FEIBA-NF Profylakse armen
Median — Bethesda units/ml	84.5	309.0	NR	NR	NR
Range — Bethesda units/ml	5–1570	11–5000	NR	NR	NR
Tidligere induktion af immuntolerance, (antal (%))	14 (40 %)	33 (67 %)	43 (71,7 %)	NR	NR
Forkortelser: NR-Not reported					

5.1.2 Resultater per studie

Der er foretaget en opdeling data for patienter, som tidligere har været i on demand behandling og patienter som tidligere har været i profylaktisk behandling. For patienter som tidligere har været i *on demand* behandling er data sammenstillet i Tabel 10 og Tabel 11 og 11 (s. 31f), som danner grundlaget for den narrative sammenligning. For overskuelighedens skyld er data fra alle studier sammenstillet i samme tabel. For patienter, som tidligere har været i profylaktisk behandling, er data tabuleret i tabellerne 11-17 i afsnit " Narrativ analyse - Besvarelse af spørgsmålet for patienter som forud for indgang i studiet modtog profylaktisk behandling."

HAVEN I (Oldenburg 2017)

Generelle bemærkninger

Medicinerådet har bedt om en specifikation af definitionen af ikke behandlede blødninger:

"All bleeds" comprise both treated and non-treated bleeds. In this definition, all bleeds are included, irrespective of treatment with coagulation factors, with the following exception: bleeds due to surgery/procedure are excluded as for the primary analysis". – se også Tabel 8.

Årlig blødningsrate (ABR)

Den mediane ABR for behandlede blødninger var 0,0 IQR [3,73], mens den median ABR for alle blødninger var 2,0 IQR [9,87].

Alvorlig tromboemboli og tromboemboliske hændelse

Der er ikke konstateret tromboemboli eller trombotisk mikroangiopati ved behandling med emicizumab som *monoterapi*.

Samtidig behandling med emicizumab og rFVIIa medførte heller ikke disse uønskede hændelser.

Der er ikke observeret TE eller TMA i andre studier med emicizumab end HAVEN I.

Incidensen af tromboemboliske hændelser og trombotisk mikroangiopati i udviklingsprogrammet for emicizumab var henholdsvis 0,5% og 1,6% for hver type af event, dvs. 1 af 189 patienter med tromboembolisk event og 3 af 189 med trombotisk mikroangiopati.(ref:EPAR s. 91) [11]

Alle fire tilfælde observeredes i studiet BH29884 (HAVEN I) og alle fire patienter havde en umiddelbart forudgående eksponering for aPCC (FEIBA) samtidig med behandling med emicizumab. [11]

Samlet set var disse hændelser associeret med den kumulative dosis af aPCC, som var betydeligt højere end hos flertallet af patienter i studiet. Afklaring af den trombotiske mikroangiopati sås inden for 1 uge efter.

En interaktion mellem behandling med aPCC og samtidig emicizumab, som udløsende faktor for disse hændelser, blev derfor mistænkt og en række mere detaljerede undersøgelser blev derfor iværksat. [11]

En detaljeret gennemgang af de foretagne analyser kan findes i Appendiks – Tromboemboliske hændelser – detaljeret analyse (s. 70).

Behandlingsophør pga. bivirkninger

I de kliniske studier med Hemlibra-profylakse fik i alt fire patienter seponeret behandling på grund af bivirkninger i form af TMA, hudnekrose og overfladisk tromboflebit samt reaktioner ved injektionsstedet.[10]

Anafylaksi

En patient oplevede en hypersensitiv reaktion i HAVEN 1 studiet.

Livskvalitet

Data for livskvalitet er beskrevet i den narrative sammenligning. Data fremgår af Tabel 13 og Tabel 14 (s.41f).

HAVEN II (Young 2017)

Resultater for dette studie er gengivet i detaljer i den narrative analyse i afsnit 5.1.4 (s. 38). [4]

PRO-FEIBA (Leissinger 2011)

Resultaterne for dette studie er tabuleret i Tabel 22 (s. 65) Tabel 22). Resultaterne er desuden beskrevet i detaljer i den komparative analyse i afsnit 5.1.3 (s. 29).

Data stammer fra primærpublikationen [6], publikationen af livskvalitetsdata, [7] samt produktresuméet for Feiba. [12]

Årlig blødningsrate (ABR)

ITT populationen udgør N=31 patienter. Disse patienter havde i gennemsnit 0,9 (SD = ±0.8) blødninger pr måned.

Per Protokol gruppen udgør N=26, gennemførte begge behandlingsarmen. De havde i gennemsnit 5,0 (SD= ±5.0) blødninger pr 6 måned. [6]

Alvorlig tromboemboli

Der forekom ingen alvorlige tromboemboliske hændelser i dette studie.

Af produktresuméet for Feiba fremgår det, at der *”under behandling med Feiba er der forekommet trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), venøs trombose, lungeemboli, myokardieinfarkt og slagtilfælde”*. [12] Dette diskuteres nærmere i den komparative analyse.

Mindre alvorlig tromboemboli

Der forekom ingen mindre alvorlige tromboemboliske hændelser i dette studie.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

I PRO FEIBA studiet ophørte 7/33 patienter med behandlingen før tid. De fleste af årsagerne er beskrevet i figur i artiklen. [6] Det bemærkes at 1 patient ophører med behandlingen pga. en allergisk reaktion, 2 patienter afdør ved døden undervejs i behandlingen; 3 beskrives som at udgå af behandlingen (årsager ikke beskrevet); og en forsvandt til follow-up. [6]

Anafylaksi

I tilgængelige data for dette studie er der ingen omtale af anafylaktiske reaktioner, men det fremgår at én patient ophørte med behandlingen pga. en allergisk reaktion. [6]

Af produktresuméet fremgår det, at *”Feiba kan fremkalde allergiske overfølsomhedsreaktioner [...] Reaktionerne kan være alvorlige og kan blive systemiske (f.eks. anafylaksi med urticaria og angioødem, bronkospasme og kredsløbssjok)”*. [12]

Livskvalitet

Seksten patienter har udfyldt EQ-5D spørgeskemaet. Forskellen mellem pre- og post-profylakse i mean EQ-5D VAS score er 9.0 (SD; 18,2). [7]

FEIBA NF (Antunes 2014)

Dette narrativ bygger på primærpublikationen [8], publikationen af livskvalitetsdata [9], samt produktresuméet for Feiba. [12] Der foreligger ingen EPAR for Feiba.

Resultaterne for dette studie er tabuleret i Tabel 23 (s. 67). Resultaterne er desuden beskrevet i detaljer i den komparative analyse i afsnit 5.1.3 (s. 29).

Årlig blødningsrate (ABR)

ABR median [IQR]: 7,9 [8,1]; De første 6 mdr.: 8 [13,5]; Sidste 6 mdr.: 5,9 [19,1]. [8]

Alvorlig tromboemboli

Der forekom ingen tromboemboliske hændelser i dette studie.

Det fremgår dog at der er en 51-årig patient som afgår ved døden i *on-demand* armen pga. arteriosklerose og hypertensiv kardiovaskulær sygdom efter 5 mdr. i studiet. Fra beskrivelsen er det vanskeligt at bedømme om dette skyldes en tromboembolisk komplikation og dette dødsfald blev vurderet som ikke relateret til aPCC, da der var 11 dage mellem eksposition af aPCC og dødsfaldet. [8]

Af produktresuméet for Feiba fremgår det at der *"under behandling med Feiba er der forekommet trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), venøs trombose, lungeemboli, myokardieinfarkt og slagtilfælde"*. [12]

Dette diskuteres nærmere i den komparative analyse i afsnit 5.1.3.

Mindre alvorlig tromboemboli

Se ovenstående afsnit.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

I FEIBA NF studiet er der rapporteret ét tilfælde af behandlingsophør grundet en hypersensitivitetsreaktion. [8]

Anafylaksi

I tilgængelige data for dette studie er der ingen omtale af anafylaktiske reaktioner. Dog er der rapporteret et tilfælde af hypersensitivitetsreaktion. [8]

Af produktresuméet fremgår det, at *"Feiba kan fremkalde allergiske overfølsomhedsreaktioner [...] Reaktionerne kan være alvorlige og kan blive systemiske (f.eks. anafylaksi med urticaria og angioødem, bronkospasme og kredsløbsshock)"*. [12]

Dette diskuteres nærmere i den komparative analyse i afsnit 5.1.3.

Livskvalitet

N=11 har udfyldt Haem-A-QoL spørgeskemaet. Efter 12 mdr. rapporteres en gennemsnitlig forbedring i den totale score på 9,5 (SD; 12,8). Endvidere ses en gennemsnitlig forbedring i EQ-5D index scores på 0,08 efter 12 mdr hos N=11. [9]

5.1.3 Narrativ analyse - Besvarelse af spørgsmålet for patienter som forud for indgang i studiet modtog *on-demand* behandling.

I besvarelsen af dette spørgsmål indgår studierne HAVEN I (arm A), FEIBA NF og PRO-FEIBA.

Median ABR:

HAVEN 1: Median ABR for behandlede blødninger 0,0 IQR [3,73] og median ABR for alle blødninger 2,0 IQR [9,87]

PRO-FEIBA: Median ABR – ikke rapporteret

FEIBA-NF: ABR median [IQR]: 7,9 [8,1]

Da PRO-FEIBA ikke oplyser median ABR er det valgt også at vise gennemsnit ABR for at give et sammenligningsgrundlag. Gennemsnitlig ABR er kalkuleret for PRO-FEIBA studiet se venligst tabel 10 efter aftale med Medicinrådet:

Gennemsnitlig ABR:

HAVEN 1: Gennemsnit ABR, Behandlede blødninger: 2.9 95%CI (1,69 – 5,02);

HAVEN 1: Gennemsnitlige ABR, Alle blødninger: 5,5 95%CI (3,58-8,60)

PRO-FEIBA: Gennemsnit ABR for N= 26 (som gennemførte begge behandlingsarme), *Kalkuleret til ansøgningen: **ABR= 5,0 x 2= 10*** ; Gennemsnit ABR for N=31 (ITT) *Kalkuleret til ansøgningen: **ABR= 0,9 x 12=10,8***

FEIBA-NF: Gennemsnit ABR- Ikke rapporteret

I HAVEN 1 studiet skelnes mellem behandlede blødninger og blødninger, hvor der vurderes ikke at være behov for behandling. Se venligst definitioner, som er behandlet i Tabel 8 (s.15f). I PRO-FEIBA studiet er der ikke en direkte beskrivelse af den anvendte definition af en blødning, men det bemærkes, at primært effektmål er beskrevet som en "relevant blødning" og andet steds i protokollen beskrives definitionen på en relevant blødning som citat " *relevant bleeds (i.e., events requiring treatment with factor concentrates)*" [ref: PRO-FEIBA protokol s. 6], og derfor kunne behandlede blødninger i HAVEN 1 sidestilles med definition på blødninger i PRO-FEIBA studiet. Definitionen af en blødning i FEIBA-NF studiet er ikke fundet. Protokollen til dette studie er ikke tilgængeligt. Dog viser tabel 2 i artiklen [8], at alle blødninger bliver behandlet med en behandling/infusion, så man kunne tolke at blødninger i FEIBA-NF studiet kan sammenlignes med behandlede blødninger i HAVEN 1.

PRO-FEIBA studiet rapporterede ikke median ABR og det er derfor ikke muligt at sammenligne studiet med HAVEN 1 udover at bruge gennemsnitlig ABR.

Ifølge de oplysninger som foreligger fra FEIBA-NF studiet (clinical.trials.gov) er ABR beregnet som [(antal blødningsepisoder/observeret antal behandlingsdage) * 365,25]. Dette gælder også for median ABR i HAVEN 1, arm A. Derfor vurderes det at disse tal er sammenlignelige.

På trods af at populationen af FEIBA-NF og HAVEN 1 er lidt forskellige kan man til nød godt sammenligne den mediane ABR i FEIBA-NF studiet med den mediane ABR i HAVEN 1 (arm A). *Denne viser en fordel for emicizumab og opfylder kravene til en forbedring på 5 blødninger i henhold til protokollen fra Medicinrådet. Hvis man sammenligner den gennemsnitlige ABR i HAVEN 1 og PRO-FEIBA studiet ses også en klar fordel for emicizumab.*

Livskvalitet (tabel 10):

Som det ses i Tabel 10 (s. 31) er der meget få sammenlignelige data for livskvalitet. Den mest sammenlignelige score er Haem-A-QoL Mean (SD) opgjort som en gennemsnitlig forbedring i den totale score i både HAVEN 1 (arm A) og i FEIBA-NF studiet. Scoren i HAVEN 1 er 11 (SD; 14) efter 25 ugers behandling og 9,5 (SD; 12,8) i FEIBA-NF studiet efter 12 mdrs. behandling. Dog bemærkes det at det er henholdsvis N=25 og N=11, som har besvaret spørgeskemaet og dette er et mindre grundlag for at lave en sammenligning. Umiddelbart ser det ud som om at der er en fordel for patienter i HAVEN 1 protokollen, men generelt kan man konkludere at der er noget, der tyder på at profylaktisk behandling øget livskvaliteten for patienter med hæmofili A og inhibitors.

Der er ikke muligt at lave en sammenligning med livskvalitet i PRO-FEIBA studiet, da værdierne ikke er ens opgjort.

Tabel 10 Resultater for patienter, som tidligere har været i on demand behandling – Median ABR og livskvalitet			
Studie	HAVEN I Arm A – profylakse Sikkerhed- alle patienter N=112	PRO-FEIBA Alle patienter - profylakse	FEIBA-NF Profylakse armen
Reference	Oldenburg 2017+EPAR[11]	Leissing 2011 (primær) [6] Gringeri 2013 (QoL) [7] NCT00221195	Antunes 2014 (primær) [8] Stasyshyn 2014 (QoL) [9] NCT00851721
Median ABR for behandlede blødninger (og gennemsnitlige ABR) (kun for arm A – HAVEN 1) Metode: Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25.	N=35 Median ABR, behandlede blødninger 0,0 IQR [3,73] (ref.: Oldenburg, suppl., tabel S2) (Gennemsnit ABR, Behandlede blødninger= 2,9 95%CI (1,69 - 5,02))		
Median ABR for alle blødninger (og gennemsnitlige ABR) (kun for arm A – HAVEN 1) Metode: Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25.	N=35 Median ABR, alle blødninger= 2,0 IQR [9,9] (ref.: Oldenburg, suppl. tabel S2) (Gennemsnitlige ABR, Alle blødninger= 5,5 95%CI (3,58-8,60))		
Det totale antal blødninger pr studie.	NR	NR	N= 17 196 på 12 mdr i profylakse armen. [antallet af led- og ikke-led blødninger] Ref.: Autunes, 2014
Median (og gennemsnitlig) ABR i aPCC studierne		Median ABR: NR N= 26 (som gennemførte begge behandlingsarme), 5,0 (±5,0) [gennemsnitlig antal blødninger* pr 6 måned (±SD);	N=17 <i>Gennemsnitlig ABR: NR</i> ABR median [IQR**]: 7,9 [8,1] De første 6 mdr.: 8 [13,5] Sidste 6 mdr.: 5,9 [19,1]

		<p><i>Kalkuleret ABR: $5,0 \times 2 = 10$</i> <i>(kalkuleret af Roche)</i></p> <p>N=31 (ITT) 0,9 ($\pm 0,8$) [gennemsnitlig antal blødninger pr måned (\pmSD)]</p> <p><i>Kalkuleret ABR: $0,9 \times 12 = 10,8$</i> <i>(kalkuleret af Roche)</i> <i>Ref.: Leissinge, 2011</i></p>	Ref.: Autunes, 2014
Haem-A-QoL Mean (SD) -gennemsnitlig forbedring i totale score (SD)	N=25 (Alder ≥ 18 år kun arm A) Efter 25 uger: 11 (14) (ref: Abstrakt P120, Oldenburg EAHAD, 2018)		N=11 Efter 12 mdr.: 9,5 (12,8) Ref.: Stasyshyn 2014
EQ-5D VAS Mean (95% CI) -Opgjort som forskellen mellem arm A og B; 25 uger efter behandlings-start (justeret for baseline data)	N=25 Forbedring med 9,7 (-17,6; -1,8) Ref: Oldenburg, 2017		
EQ-5D index utility Mean (95% CI) ved uge 25 -Opgjort som forskellen mellem arm A og B; 25 uger efter behandlings-start (justeret for baseline data)	N=25; Forbedring med 0,16 (-0,25; -0,07) Ref: Oldenburg, 2017		
EQ-5D Mean index score (SD) -gennemsnitlig forbedring i totale score (SD)			N=12; Efter 6 mdr.: 0,10 (0,24) N=11; Efter 12 mdr.: 0,08 (0,26) Ref.: Stasyshyn 2014
EQ-5D VAS Mean (SD)		N=16	N=14; Efter 6 mdr: 20,3 (38,9)

Forskellen mellem post- og præ-profylakse <i>-gennemsnitlig forbedring i totale score (SD)</i>		9,0 (18,2)(SD) Ref.: Gringeri 2013	N=14; Efter 12 mdr: 23,2 (46,6) Ref.: Stasyshyn 2014
EQ-5D VAS Median (range)		N=16 7,0 (-30,0 to 50,0)(95%CI) Ref.: Gringeri 2013	
EQ-5D utility Mean (SD) <i>-Ændring fra baseline</i>		N=16 7,0 (-30,0 til 50,0)(95%CI) Ref.: Gringeri 2013	
EQ-5D utility Median (range) <i>-Ændring fra baseline</i>		N=16 0 (-0.27 to 0.19) (95%CI) Ref.: Gringeri 2013	
<p>Forkortelser: NR-Not reported</p> <p>* Blødningseffekt målet beregnes som den kumulative incidens af blødninger over 6 måneders behandlingsperiode. Forskellen i blødningsfrekvens beregnes med en parret t-test på per protokol populationen. Dette er ikke omregnet til ABR i publikation eller SmPC. Desuden opgjøres den månedlige incidens af blødninger udtrykt ved antallet af blødninger per måned per patient for begge grupper.</p> <p>** ABR beregnet som [(antal blødningsepisoder/observeret antal behandlingsdage) * 365,25].</p>			

Alvorlige tromboemboliske komplikationer:

Der er ikke observeret alvorlige tromboemboliske komplikationer med emicizumab som monoterapi. Der er dog observeret alvorlige tromboemboliske tilfælde (trombotisk mikroangiopati (TMA) og tromboemboli (TE)) hos 2,5 pr 100 patienter pr år, som havde modtaget emicizumab og aPCC > 100U/kg/dag i over 24 timer til behandling af gennembrudsblødning. Tilfælde med TMA og TE er ikke observeret, hvor FVIIa alene er anvendt til behandling af gennembrudsblødninger. Der var ikke observeret alvorlige tromboemboliske komplikationer i HAVEN 2 studiet, ej heller i PRO-FEIBA studiet. Se endvidere afsnit Appendiks – Tromboemboliske hændelser – detaljeret analyse (s. 70)

I FEIBA-NF studiet afgår en 51-årig patient ved døden i *on-demand* armen pga. arteriosklerose og hypertensiv kardiovaskulær sygdom efter 5 mdr. i studiet. Fra beskrivelsen er det vanskeligt at bedømme om dette skyldes en tromboembolisk komplikation og dette dødsfald blev vurderet som ikke relateret til aPCC, da der var 11 dage mellem eksposition af aPCC og dødsfaldet. [8]

Konklusion: Det er ikke set tilfælde af alvorlige tromboemboliske komplikationer hos patienter behandlet med monoterapi med emicizumab eller aPCC. Dog er der set tilfælde (2,5 pr 100 patienter pr år) hos patienter som behandles med begge præparater samtidigt. Denne kombination bør undgås såfremt det er muligt.

Af produktresuméet for FEIBA (aPCC) fremgår følgende:

Trombotiske og tromboemboliske hændelser

Under behandling med Feiba er der forekommet trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), venøs trombose, lungeemboli, myokardieinfarkt og slagtilfælde.

Nogle af disse hændelser er forekommet ved doser over 200 enheder pr. kg pr. dag eller hos patienter med andre risikofaktorer (inklusiv DIC, avanceret aterosklerotisk sygdom, knusningssyndrom eller sepsis) for tromboemboliske hændelser. Samtidig behandling med rekombinant faktor VIIa vil sandsynligvis øge risikoen for udvikling af en tromboembolisk hændelse. Risikoen for trombotiske og tromboemboliske hændelser kan være øget ved høje doser af Feiba.

Den mulige tilstedeværelse af sådanne risikofaktorer skal altid tages i betragtning hos patienter med medfødt og erhvervet hæmofili.

Feiba skal anvendes med stor forsigtighed, og kun hvis der ikke findes behandlingsalternativer, til patienter med øget risiko for tromboemboliske hændelser. Disse inkluderer, men er ikke begrænset til, patienter med koronar hjertesygdom i anamnesen, leversygdom, DIC, arteriel eller venøs trombose, post-operativ immobilisering og ældre eller nyfødte.

Hvis der ses tegn eller symptomer på trombotiske eller tromboemboliske hændelser, skal infusionen straks afbrydes og passende diagnostik og behandling skal initieres.

En enkelt dosis må ikke overskride 100 enheder pr. kg legemsvægt, og den maksimale daglige dosis må ikke overskride 200 enheder pr. kg legemsvægt, medmindre blødningens alvorsgrad giver anledning til og berettiger anvendelse af højere doser. Når produktet anvendes til at stoppe blødning, må det kun gives så længe det er absolut nødvendigt for at opnå det terapeutiske mål.

Mindre alvorlige tromboemboliske komplikationer:

Der er ikke observeret mindre alvorlige tromboemboliske komplikationer hos patienter som modtog monoterapi med emicizumab eller aPCC i de 4 studier. Der er dog observeret et enkelt tilfælde af mindre alvorlige tromboemboliske hændelser (overfladisk tromboflebitis) hos 1 patient, som havde modtaget emicizumab og aPCC > 100U/kg/dag i over 24 timer. Risikoen kan udtrykkes som 0,6 hændelser per 100 patienter pr år.

Behandlingsophør pga. bivirkninger:

Tre patienter i HAVEN 1, 0 patienter i HAVEN 2 og 1 patient i ACE 002JP (fase I/II studiet) ophørte med behandlingen før tid pga. bivirkninger. Dette svarer til (4/189) 2,1%. Til sammenligning ophørte 21,2% med behandlingen i PRO-FEIBA studiet, selv om det ikke er tydeligt opgjort om, det var pga. bivirkninger og 5,9% i FEIBA-NF studiet. Selv om en del af patienterne i PRO-FEIBA studiet ikke ophørte pga. bivirkninger, er der noget der tyder på, at HAVEN 1 og HAVEN 2 studiet sammenlignet med PRO-FEIBA studiet opfylder kravet på 5% som den mindste kliniske relevante forskel, men dog ikke helt i forhold til FEIBA-NF studiet.

Anafylaksi:

Ingen patienter oplevede anafylaksi i de 4 studier (HAVEN 1, HAVEN 2, PRO-FEIBA og FEIBA-NF). Dog oplevede en patient i henholdsvis HAVEN 1, PRO-FEIBA og FEIBA-NF studiet en allergisk eller hypersensitivitetsreaktion. Disse er derfor behandlet som en anafylaktisk reaktion her, da de medførte ophør af behandlingen. I emicizumab studierne var der 0,6 hændelse pr 100 patienter pr år; i PRO-FEIBA studiet var det 6 per 100 patienter pr år og i FEIBA-NF studiet var det 5,9 per 100 patienter pr år der oplevede denne bivirkning. Det vil sige at der var en forskel på over 2 hændelser pr år som foreslået i protokollen til fordel for emicizumab.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er ikke beskrevet overfølsomhedsreaktioner ved Feiba i de kliniske forsøg. Af produktresuméet fremgår det, at:

Feiba kan fremkalde allergiske overfølsomhedsreaktioner, såsom urticaria, angioødem, gastrointestinale manifestationer, bronkospasme og hypotension. Reaktionerne kan være alvorlige og kan blive systemiske (f.eks. anafylaksi med urticaria og angioødem, bronkospasme og kredsløbssjok). Der er desuden rapporteret om infusionsreaktioner som f.eks. kuldegysninger, pyreksi og hypertension.

[12]

Tabel 11 Sikkerhedsendepunkter for alle patienter og for patienter i aPCC studierne			
Studie	Emicizumab behandling HAVEN 1 og 2 og fase I/II ACE002JP Sikkerhed- alle patienter N=189	PRO-FEIBA Alle patienter - profylakse	FEIBA-NF Profylakse armen
Reference	EPAR[11]	Leissing 2011 (primær) [6] NCT00221195	Antunes 2014 (primær) [8] NCT00851721
Udregninger	Data brugt fra EPAR for at udligne forskellige opfølgningstider i de forskellige studier. På tidspunktet for opdaterede data fra d. 21. april 2017 (HAVEN 1) og 8. maj 2017 var der 189 patienter som havde modtaget min en dosis emicizumab hvilket omregnet til patient-år svarer til 157,8 patient-år. (REF:EPAR s. 91)	Patienter i dette studie er fuldt i 6 mdr. Det vides ikke hvor mange patient-år det er. Derfor kan resultaterne kun være estimater. (ref: Leissing 2011)	Patienter i dette studie er fuldt i 1 år. Det vides ikke præcist hvor mange patient-år det er, men det antages her at det drejer sig om 17 patient år. Derfor er resultaterne behæftet med en vis usikkerhed. (ref:Autunes, 2014)
Alvorlig tromboemboli ved behandling alene med emicizumab (Antal hændelser) *	N=157,8 patient år 0 hændelser (ref: EPAR)	Ej relevant	Ej relevant
Alvorlig tromboemboli ved behandling med emicizumab og aPCC > 100U/kg/dag i over 24 timer. (Antal hændelser) *	N=157,8 behandlings år med 4 hændelser $4/157,8 \times 100$ = 2,5 per 100 patienter pr år (REF: EPAR s. 97, tabel 33)	Ej relevant	Ej relevant
Mindre alvorlig tromboemboli ved behandling alene med emicizumab (Antal hændelser) *	N=157,8 patient år 0 hændelser (ref: EPAR)	Ej relevant	Ej relevant
Mindre alvorlig tromboemboli ved behandling med emicizumab og aPCC > 100 U/kg/dag i over 24 timer. * (Antal hændelser)	N=157,8 behandlings år med 1 hændelse $1/157,8 \times 100$ = 0,6 per 100 patienter pr år (REF: EPAR s. 97, tabel 33)	Ej relevant	Ej relevant

Tabel 11 Sikkerhedsendepunkter for alle patienter og for patienter i aPCC studierne			
Studie	Emicizumab behandling HAVEN 1 og 2 og fase I/II ACE002JP Sikkerhed- alle patienter N=189	PRO-FEIBA Alle patienter - profylakse	FEIBA-NF Profylakse armen
Alvorlig tromboemboli for aPCC alene	Ej relevant	Opfølgning 6 mdr. 0 tilfælde (ref: Leissing 2011)	Opfølgning 1 år 0 tilfælde (ref:Autunes, 2014)
Mindre alvorlig tromboemboli aPCC alene	Ej relevant	Opfølgning 6 mdr. 0 tilfælde (ref: Leissing 2011)	Opfølgning 1 år 0 tilfælde (ref:Autunes, 2014)
Behandlingsophør pga. bivirkninger	N=189 4/189=2,1% (REF: EPAR s. 92 tabel 28)	N=33 Figur 1 i artiklen – 7/33 (21,2%) fuldførte ikke behandlingen, men det er ikke opgjort om det er pga. bivirkninger. Nogle af årsagerne er beskrevet i figuren. (ref: Leissing 2011)	N=17 1/17 (5,9%) (hypersensitivitetsreaktion) (ref:Autunes, 2014)
Anafylaksi (Antal hændelser)	N=157,8 behandlings år med 1 hændelse 1/157,8 x 100 = 0,6 per 100 patienter pr år (REF: EPAR s. 92 tabel 28)	6 mdr behandling for 33 patienter svarer til 16,5 patient år. 1 episode delt med 16,5 = 1/16,5 x 100 = 6 per 100 patienter pr år (ophørte med behandlingen pga. en allergisk reaktion) (ref: Leissing 2011)	Opfølgning 1 år – antagelse er at det er 17 patient år. 1/17 x 100 =5,9 pr 100 patienter pr år havde en hypersensitivitetsreaktion (ref:Autunes, 2014)
Forkortelser: NR-Not reported			
* Ingen yderligere tromboemboliske komplikationer efter opstart af risiko-minimerings-plan. Én enkelt patient i arm B oplevede en "device" okklusion efter opstart af emicizumab. Patienten havde før opstart af emicizumab haft en dyb vene trombose. Patienten modtog ikke aPCC eller anden bypassig agent på tidspunktet for okklusionen. Graderingen af Adverse event var en grad 1 og den blev vurderet ikke at være relateret til emicizumab. (REF: EPAR s. 103)			

5.1.4 Narrativ analyse - Besvarelse af spørgsmålet for patienter som forud for indgang i studiet modtog profylaktisk behandling:

Analysen omfatter data fra HAVEN 1 studiet (arm C) og HAVEN 2 (børnedata, interim data)

- Der findes ingen andre studier til sammenligning, hvor patienterne tidligere har været behandlet med profylaktisk behandling før indgang i et studie. Derfor er dette en beskrivelse af arm C i HAVEN 1 samt data fra HAVEN 2 (interim data).
- Der oplyses data narrativt for hele arm C (N=49), og for HAVEN 2 (N=23) (patienter som har gennemført mere end 12 ugers behandling), samt for patienter i HAVEN 2, som er deres egen kontrol (N=13) og som har gennemført mere en 12 uger behandling med emicizumab.
- Statistiske beregninger er lavet ud fra patienter, som er deres egen kontrol i arm C (N=24) i HAVEN 1 studiet. Efter korrespondance med Medicinrådet har vi valgt ikke at beregne den relative værdi.
- Endepunkter i form af "Alvorlig tromboemboli", "mindre alvorlig tromboemboli", "Behandlingsophør pga. bivirkninger" og "Anafylaksi" er behandlet under afsnittet Narrativ analyse - Besvarelse af spørgsmålet for patienter som forud for indgang i studiet modtog *on-demand* behandling.
- Her gennemgås derfor endepunkter i form af ABR (gennemsnitlig og median) og livskvalitet
- Beskrivelse af HAVEN 1 og 2, se venligst Tabel 20 og Tabel 21 (s. 55f)

Effektmål for HAVEN 1 – arm C; Patienter som modtog profylakse før indgang i studierne:

Effektmål for median ABR

Den mediane ABR for alle blødninger og behandlede blødninger var 0,0 for alle patienter (N=49) i arm C. Yderligere næste 10 måneders opfølgning viste det samme resultat med median ABR for henholdsvis behandlede blødninger og alle blødninger på 0,0. Se venligst tabel nedenfor.

For de patienter som var deres egen kontrol i arm C (N=24) viste data med klinisk cut-off d. 27. juni 2017 en median ABR på behandlede blødninger og alle blødninger på henholdsvis 0,0 og 0,71. Forud for indgang i studiet havde disse patienter deltaget i non-intentionsstudiet hvor de havde en median ABR på 12,0 og 17,49. Den beregnede absolutte forskel i median ABR var en forskel på 10,57 i behandlede blødninger og 15,95 forskel i alle blødninger til fordel for emicizumab. Dermed ses en klar forskel på over de 5, som defineret i protokollen, som mindste relevante kliniske forskel.

Effektmål for livskvalitet

Data for livskvalitet findes i Tabel 13 og Tabel 14 (s. 41f)

Otte patienter havde på tidspunktet for analysen udfyldt Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-QoL) for voksne (≥ 18 år) ved baseline og ved uge 25. Patienter rapporterer i arm C en markant forbedring af livskvaliteten i forhold til baseline (tidligere profylaktisk behandling). Alle skalaer opfylder mindste kliniske relevante forskel på 5 point. Derudover ses i en forbedring i den totale score på 16.

For unge patienter (alder 12-17 år) havde 13 patienter udfyldt Haemophilia-specific QoL in adolescents (Haemo-QoL-SF) ved baseline og uge 25. Spørgeskemaet viste en forbedring i alle sub-skalaer på nær "feelings" og "friends" subskalaerne på over 5 point. Patienter har samlet set en forbedring på 11 i den totale score og opfylder således kravet om mindste kliniske relevante forskel, som defineret i protokollen.

Tabel 12 (A3a) Resultater for ABR for HAVEN 1/ Arm C							
Trial name:	HAVEN 1 /BH29884 (Non-interventional study (NIS) BH29768 – klinisk cut-off 27. juni 2017)						
NCT number:	NCT02622321						
				Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result [IQR]	Difference	95% CI	P value	
Median ABR Behandlede blødninger, Arm C, kun patienter som er deres egen kontrol, (tidligere profylaktisk behandling); Data cut-off 25. okt, 2016	Arm C	24	0,0 IQR [2,23]	-10,57	(-16,74, -6,11)	<0,0001	Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 Absolut difference: Due to the contrast include the same patients before and after emicizumab, methods accounting for the paired samples are used. The difference in location is estimated using the Hodges-Lehmann estimator for paired samples together with a non-parametric confidence interval (H1-NIS). <i>Wilcoxon signed rank</i> tests the null hypothesis that the difference of the medians before and after is zero. REF: Emicizumab SmPC s. 14 <i>Kursiv data: ikke publiceret</i>
	Arm C – NIS	24	12,0 IQR [18,49]				
Median ABR Alle blødninger, Arm C, kun patienter som er deres egen kontrol, (tidligere profylaktisk behandling); Data cut-off 25. okt, 2016	Arm C	24	0,71 [6,52]	-15,95	(-26,45 -9,53)	<0,0001	Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 Absolut difference: Due to the contrast include the same patients before and after emicizumab, methods accounting for the paired samples are used. The difference in location is estimated using the Hodges-Lehmann estimator for paired samples together with a non-parametric confidence interval (H1-NIS). <i>Wilcoxon signed rank</i> tests the null hypothesis that the difference of the medians before and after is zero. <i>Ref: Kursiv data: ikke publiceret</i>
	Arm C – NIS	24	17,49 IQR [27,47]				

Median ABR Behandlede blødninger, hele Arm C (tidligere profylaktisk behandling); Data cut-off 25. okt, 2016	Hele Arm C	49	0,0 IQR [1,7]				Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 REF: Tabel S2, suppl.Oldenburger 2017
Median ABR, Alle blødninger, hele Arm C (tidligere profylaktisk behandling); Data cut-off 25. okt 2016	Hele Arm C	49	0,0 IQR [6,0]				Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 REF: Tabel S2, suppl.Oldenburger 2017
Opdaterede data - Data cut-off: 21. april, 2017							
Median (range) behandlingstid med emicizumab 40,9 (0,1-74,3) uger							
Median ABR Behandlede blødninger, hele Arm C (tidligere profylaktisk behandling);	Hele arm C	49	0,0 IQR [2,03]				Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 REF: abstracts 1071, Mancuso et al, ASH, Dec 2017
Median ABR, Alle blødninger, hele Arm C (tidligere profylaktisk behandling)	Hele arm C	49	0,0 IQR [3,09]				Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 REF: abstracts 1071, Mancuso et al, ASH, Dec 2017
IQR= Interkvartil interval, 25. percentil til 75. percentil							

Health Related Quality of Life (HRQoL) for voksne

Tabel 13 Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-QoL) for voksne (≥ 18 år) (Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 25)	
	Patienter i tidligere profylaktisk behandling
	Arm C: emicizumab profylakse (n=8†) Δ Mean (SD)
Total Score	-16 (20)
Physical Health	-15 (25)
Feelings	-14 (25)
View of Yourself	-6 (18)
Sports and Leisure	-41 (30)
Work and School	-22 (23)
Dealing with Haemophilia	-21 (18)
Treatment	-25 (31)
Future	-18 (22)
Family Planning	-44 (NE)
Relationships/Partnerships	-6 (13)

†Inkluderer patienter med resultater fra både baseline og uge 25; tallene viser forskellen fra baseline til uge 25 (ved behandlingsophør).

Skalaer rangerer fra 0-100; 0 indikerer ingen forbedring; højere score indikerer forværring af symptomer; negative værdier indikerer forbedring i forhold til baseline.

NE: Ikke evalueret, da n=1. **"Fed skrift"** markering betyder fordel for emicizumab vs tidligere profylaktisk behandling med bypassing agents (arm C) og som opfylder om mindste kliniske relevante på 5 point.

Ref.: [Poster: Oldenburg et al., Emicizumab Prophylaxis and Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: HAVEN 1 study, EAHAD 2018 (P120)]

Health Related Quality of Life (HRQoL) for unge (12-17 år):

I alt blev 32 unge (alder 12-17 år) behandlet med emicizumab. Seks blev randomiseret i arm A og B og ekstra 26 blev inkluderet i arm C. På grund af det lave antal patienter (n=6) i arm A og B, er data ikke gengivet her. Data fra arm C er vist i Tabel 14 nedenfor. N=13 havde både udfyldt spørgeskema ved baseline og ved uge 25 ved tidspunkt for data cut-off.

Tabel 14 Haemophilia-specific QoL in adolescents (Haemo-QoL-SF)* (Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 25)	
	Patienter som tidligere har været på profylaktisk by-passing agents
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 25.	Arm C: emicizumab profylakse (n=13†) Δ Mean (SD)
Total Score	-11 (9)
Physical Health	-25 (14)
Feelings	-4 (16)
View of Yourself	-12 (22)
Family	-16 (25)
Friends	12 (26)
Other people	-13 (13)
Sport and School	-21 (21)
Dealing with Haemophilia	-8 (15)
Treatment	-11 (12)

* Skalaen går fra 0 til 100. Høj score indikerer en høj forekomst af symptomer, mens et fald i scoren indikerer en forbedring af symptomerne, således at negativt gennemsnit i ændringerne indikerer bedre HRQoL. † Inkluderer kun patienter med resultater fra både baseline og uge 25 (n=13). Alle tal markeret med **Fed skrift** er til fordel for emicizumab og opfylder mindste kliniske relevante forskel på 5 point.

Ref.: [Poster: Oldenburg et al., Emicizumab Prophylaxis and Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: HAVEN 1 study, EAHAD 2018; P120]

HAVEN 2 data – interim data

Baggrund for besvarelse

- I alt er 57 patienter under 12 inkluderet i studiet og 3 patienter over 12 år, men som vejede under 40 kg.
- N=23 havde modtaget emicizumab i mere end 12 uger, disse patienter indgår i resultatafsnittet.
- Alle patienter (N=60) er inkluderet i opgørelsen af sikkerhed/safety.
- Af de 23 børn, som havde gennemført ≥ 12 ugers behandling havde 13 børn deltaget i et forudgående Non-Interventions-studie. De børn er derfor deres egen kontrol.
- Af de 13 børn patienter, var der kun ét barn som modtog *on-demand* behandling forud for indgang i studiet. Resten modtog *bypassing agents* profylaktisk. Statistiske beregninger er ikke foretaget på denne gruppe patienter i denne ansøgning, ud over hvad der er vist i EPAR, da det er meget få patienter og der er relativ kort opfølgningstid på dem. Opfølgningstid er på mellem 106-291 dage [4] [ref: Guy Young, ASH 2017]
- Der er inkluderet 10 børn ≤ 2 år. Data bliver kort gennemgået til sidst i afsnittet.
- Alle endepunkter (inklusive sikkerhed/safety) for HAVEN 2 vil blive gennemgået her og også gennemgået i afsnit 5.1.3 Narrativ analyse - Besvarelse af spørgsmålet for patienter som forud for indgang i studiet modtog *profylaktisk* behandling.

Narrativ gennemgang af effektmål:

Resultater for Mediane ABR og gennemsnitlige ABR for HAVEN 2:

(se data i Tabel 15, s. 45)

Mediane Annual bleed rate (ABR) for behandlede blødninger var 0,0 (IQR; 0,0) for patientgruppen (N=23) som havde gennemgået min. 12 ugers behandling og den mediane ABR for alle blødninger var 1,5 (IQR; 4,53). Data understøtter data fra HAVEN 1 studiet, både arm A og arm C. Den intra-individuel sammenligning for de 13 patienter, som både havde været i det prospektive Non-intervention studie og i HAVEN 2, viste lignende data. Disse 13 patienter havde en 99% reduktion i ABR efter opstart med emicizumab. Median ABR viste ligeledes et fald fra 14,3 [IQR; 13,33] til 0 [IQR; 0,0]. På tidspunktet for data-cut off var der kun 2 ud af 13 patienter der havde rapporteret en blødning, som var behandlingskrævende med *bypassing agents*. Se i øvrigt Figur 1 (s. 46) for yderligere data på de 13 børn som illustrerer antallet af blødninger før og efter opstart af emicizumab behandling.

Disse tal understøtter således alle data fra HAVEN 1 protokollen. Studiet er on-going.

Alvorlig tromboemboli

Der er ikke set tilfælde af TMA eller tromboemboliske komplikationer i HAVEN 2 studiet. (Tabel 16, s. 46)

Mindre alvorlig tromboemboli:

Der er ikke set tilfælde af mindre alvorlige tromboemboliske komplikationer i HAVEN 2 studiet. (Tabel 16, s. 46)

Behandlingsophør på grund af bivirkninger:

Ingen patienter er ophørt med behandlingen i HAVEN 2 studiet. (Tabel 16, s. 46)

Anafylaksi

Der er ikke set tilfælde af anafylaksi eller allergiske reaktioner i HAVEN 2 studiet. (Tabel 16, s. 46)

Livskvalitet:

(se data i Tabel 17 og Tabel 18, s.48f)

Syv børn alder 8-11 år havde på analyse tidspunktet færdiggjort *Haemo-QoL-SF* spørgeskemaet. Patienterne rapporterede en forbedring i alle sub-skalaer med undtagelse af "Friends"-sub-skalaen og "Dealing with Haemophilia"-sub-skalaen. Alle andre subskalaer vidste en forbedring i forhold til baseline på over 5 point som opfylder mindste kliniske relevante forskel. Der var en forbedring i den totale score på 9,8 point.

Seksten omsorgspersoner havde på analysetidspunktet udfyldt Adapted Inhib-QoL, Inhibitor-Specific Questionnaire with Aspects of Caregiver Burden (Adapted Inhib-QoL) på analysetidspunktet. Alle andre subskalaer vidste en forbedring i forhold til baseline på over 5 point som opfylder mindste kliniske relevante forskel. Der var en forbedring i den totale score på 21,8 point.

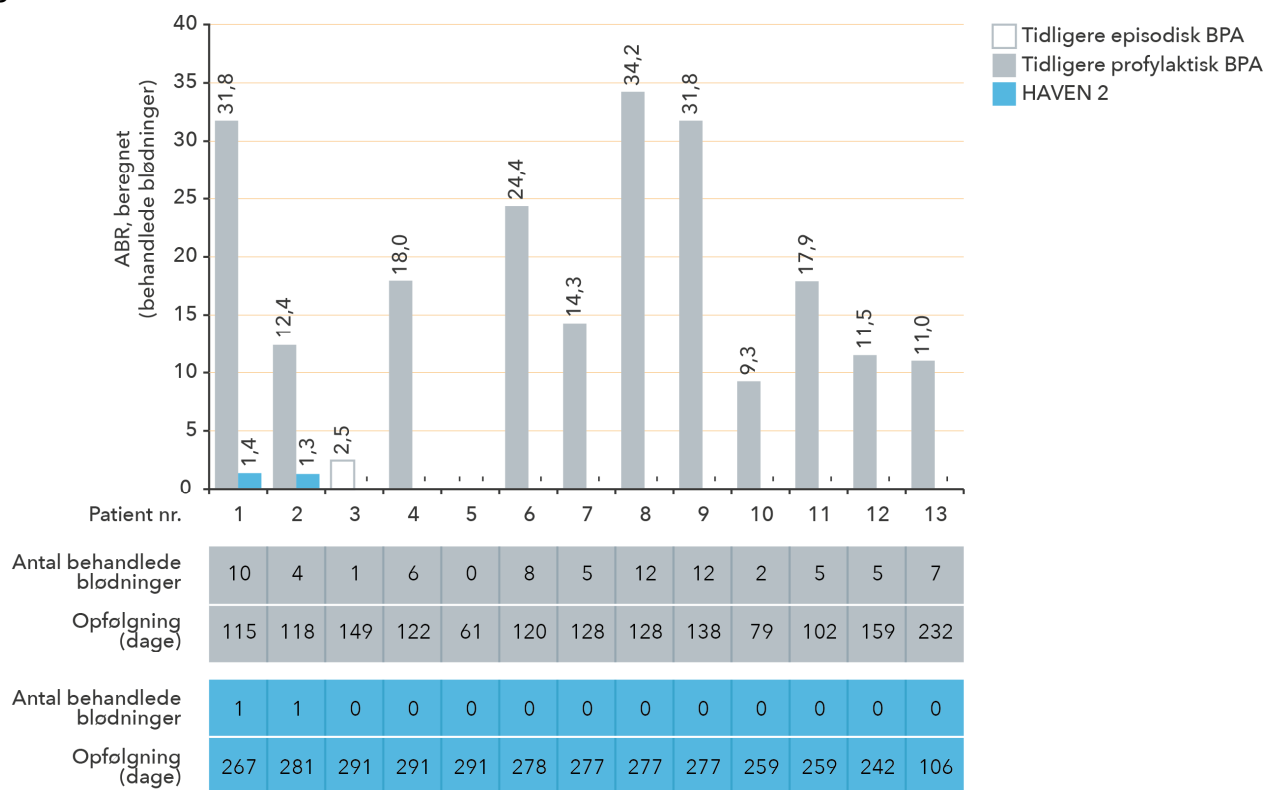
Yderligere data: Andelen af patienter <12 år, som svarede på spørgeskemaet, som ikke havde fravær fra børnehave/skolen de sidste 4 uger ændrede sig fra baseline fra 28% (14/51) til 83% (15/18) ved uge 25. [5]

Ekstra data for patienter ≤2 år

N=10 patienter ≤2 år er inkluderet i HAVEN 2 (klinisk cut-off 29. september 2017); deraf er N=5 under 2 år. Alder er mellem 14,7 mdr og 34,2 mdr. Median observationstid var 23 (7,4 til 28,7) uger. N=9 havde en observationstid ≥12 uger og 4 patienter ≥ 24 uger. Der er ikke mulighed for intra-personal sammenligning, da ingen af patienterne deltog i det prospektive Non-intervention studie. Ingen blødninger er blevet rapporteret hos 8 ud af 10 patienter; traumatisk blødning blev rapporteret hos 2 patienter (2 blødninger i hver); alle blev klassificeret som "andre" (ikke-led, ikke-muskel), og ingen af disse blødninger blev behandlet. Dette er beskrevet i EPAR s. 90 [11]

Tabel 15 Median og gennemsnitlig ABR for patienter i HAVEN 2				
Trial name:	HAVEN 2 /BH29992 (clinical cut off October 5, 2017)			
NCT number:	NCT02795767			
Outcome	Study arm	N	Result (CI) [IQR]	Description of methods used for estimation
Gennemsnitlig ABR, behandlede blødninger, kun patienter fra NIS (egen kontrol); Data cut off 5. okt. 2017	Arm	13*	0,2 (0,06; 0,76)	ABR er beregnet med negative binomial regression model, som korrigerede for forskellig opfølgningstid og parrede data. Ref: EPAR s. 84
	NIS Arm	13*	17,2 (12,38; 23,76)	
Median ABR, behandlede blødninger, kun patienter fra NIS (egen kontrol); Data cut off 5. okt. 2017	Arm	13*	0 IQR[0;0]	Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 Ref: EPAR s. 84
	NIS Arm	13*	14,3 IQR[13,33]	
Median ABR, behandlede blødninger, patienter som har ≥12 ugers behandling; Data cut off 5. okt. 2017	Arm	23	0,0 IQR [0,0]	Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 REF: Slides Guy Young, ASH 2017 [4] + SmPC tabel 8 (s. 17)
Median ABR, alle blødninger, patienter som har ≥12 ugers behandling; Data cut off 5. okt. 2017	Arm	23	1,5 IQR [4,53]	Median ABR calculated by number of bleeds/duration of efficacy period in days*365.25 REF: Slides Guy Young, ASH 2017[4] + SmPC tabel 8 (s. 17)
<p>*N=13 havde indgået i det prospektive non-intervention studie før de indgik i HAVEN 2. De bliver derfor deres egen kontrol. N=12 havde modtaget profylaktisk behandling før og N=1 havde fået on-demand før opstart med emicizumab.</p> <p>ABR= annual bleed rate; NIS= Non-intervention studie; IQR= Interkvartil interval, 25. percentil til 75. percentil</p> <p>N=23 havde gennemført mere end 12 ugers behandling.</p>				

Figur 1 Intra-individuel sammenligning for N=13 børn som både deltog i non-interventionstudiet og i HAVEN 2



Forklaring på figur 1: Intra-individuel sammenligning for N=13 børn som både deltog i Non-intervention studie og i HAVEN 2. Hvert barn har en grå og en blå søjle. Den grå angiver antal behandlede blødninger, angivet som ABR, i det prospektive Non-interventions studie (NIS) og ovenfor ses, hvor mange dage patienten har været fulgt i NIS studiet og hvor mange behandlede blødninger patienten havde i NIS studiet. Den blå søjle angiver antallet af blødninger på emicizumab, angivet som ABR, og i tabellen ovenfor ses hvor mange dage patienten har været fulgt i HAVEN 2 og hvor mange blødninger patienten har haft.

Tabel 16 Andre kritiske og vigtige endepunkter – HAVEN 2 data		
Effekt mål	Vigtighed	Antal
Alvorlig tromboemboli	Kritisk	0/60 = 0%
Mindre alvorlig tromboemboli	Vigtig	0/60 = 0%
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Vigtig	0/60 = 0%
Anafylaksi	Vigtig	0/60 = 0%
REF: EPAR tabel 28		

Livskvalitet fra HAVEN 2:

Spørgeskemaer brugt i HAVEN 2:

- Haemophilia-Specific Quality of Life Assessment for Children Short Form (Haemo-QoL-SF) (alder 8-11 år)
- Adapted Inhib-QoL Including Aspects of Caregiver Burden questionnaire (Adapted Inhib-QoL) (udfyldt af omsorgsperson for barn)

Haemophilia-Specific Quality of Life Assessment for Children Short Form (Haemo-QoL-SF)

Data er baseret på patienter i alderen 8-11 år. Resultater var tilgængelige for 9 patienter som havde gennemført > 25 ugers behandling. Kun patienter, som havde udfyldt skemaet både for baseline og uge 25 er inkluderet (n=7). Scoren blev lineært transformeret, så hver score rangerede fra 0 til 100. Den totale score er et udtryk for et gennemsnit af alle spørgsmålene. En negativ score indikerer en forbedring i livskvalitet (Health related Quality of life (HRQoL)). Spørgeskemaet blev udfyldt ved hvert besøg i klinikken.

Adapted Inhib-QoL Including Aspects of Caregiver Burden questionnaire:

Adapted Inhib-QoL Including Aspects of Caregiver Burden er et spørgeskema som udfyldes af omsorgspersonen/ forældrene, omhandlende, hvordan de ser patientens (barnets) HRQoL, og med ekstra spørgsmål, som også adresserer forhold for omsorgspersonen. Omsorgspersonen vurderer barnets funktion via to skalaer ("Physical Health" og "Treatment"). Scoren blev lineært transformeret så hver score rangerede fra 0 til 100. Den totale score er et udtryk for et gennemsnit af alle spørgsmålene. En negativ score indikerer en forbedring i HRQoL. Data var tilgængelige for 16 patienter, hvor omsorgspersonen havde udfyldt både baseline og uge 25 spørgeskemaet.

Information om data:

- Livskvalitet (Health Related Quality of Life (HRQoL)) data blev indsamlet elektronisk ved hvert kliniske besøg.
- Data cut-off 8. maj 2017 (interim data)
- Data, som allerede er præsenteret på konferencer, er blevet prioriteret i denne ansøgning. Ingen data er blevet publiceret i artikel-form endnu.
- Interim data fra Haem-A-QoL-SF for børn, se tabel 4 (børnedata: 8-11 år) og interim data fra Adapted Inhib-QoL, Inhibitor-Specific Questionnaire with Aspects of Caregiver Burden, blev præsenteret på EAHAD 2018 (se Tabel 18, s. 48)

Tabel 17 Haemophilia-Specific Quality of Life Assessment for Children Short Form (Haemo-QoL-SF)	
Udfyldt af børn, alder 8 til 11 år. Forbedring fra baseline til uge 25	
Haemo-QoL-SF* domain	Gennemsnitslig (95% CI) ændring fra baseline n=7†
Total Score	-9.8 (-20.0; 0.4)
Physical Health	-19.6 (-42.9; 3.6)
Feelings	-14.3 (-30.9; 2.3)
View of Self	-11.6 (-36.5; 13.2)
Family	-5.4 (-15.6; 4.9)
Friends	-3.6 (-35.3; 28.2)
Other Persons	-8.0 (-19.5; 3.4)
Sports/School	-9.8 (-32.4; 12.8)
Dealing with Haemophilia	0.0 (-12.9; 12.9)‡
Treatment	-14.3 (-36.1; 7.5)
*Skalaen rangerer fra 0 til 100. Høj score indikerer en høj forekomst af symptomer, mens et fald i scoren indikerer en forbedring af symptomerne, således at negativt gennemsnit i ændringerne indikerer bedre HRQoL. †Inkluderer kun patienter med resultater fra både baseline og uge 25 (n=7). ‡Gennemsnitlig score ved baseline var meget lav (16 points) Alle tal markeret med "Fed skrift" er til fordel for emicizumab og opfylder mindste kliniske relevante forskel på 5 point. [Ref.: Abstract OR10, Mancuso et al, Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PWHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study, EAHAD 2018]	

Tabel 18 Adapted Inhib-QoL, Inhibitor-Specific Questionnaire with Aspects of Caregiver Burden (Adapted Inhib-QoL)	
Omsorgspersons/forældres opfattelse af barnets helbred og omsorgspersons belastning. Forbedring fra baseline til uge 25.	
Adapted Inhib-QoL† domains	Gennemsnitslig (95% CI) ændring fra baseline n=16‡
Total Score	-21.8 (-28.3; -15.4)
Physical Health	-31.7 (-43.4; -20.0)
Treatment	-8.6 (-25.4; 8.2)
Perceive Condition	-12.5 (-21.0; -4.0)
Dealing with Inhibitor	-26.8 (-34.9; -18.8)
Perceive Treatment	-17.4 (-28.0; -6.9)
Family Life	-25.8 (-38.3; -13.3)
Siblings	-9.6 (-25.4; 6.2)
Contact with Others	-17.2 (-27.8; -6.6)
† Høj score indikerer en høj forekomst af symptomer, mens et fald i scoren indikerer en forbedring af symptomerne. ‡ Inkluderer kun patienter med resultater fra både baseline og uge 25 (n=16). Det er også muligt at se data fra 7 omsorgspersoner i EPAR s. 84 (kun 13 ugers opfølgning). Her er valgt at vise Mancusos data, da det er fra 16 omsorgspersoner med 25 ugers opfølgning. Alle tal markeret med "Fed skrift" er til fordel for emicizumab og opfylder mindste kliniske relevante forskel på 5 point. [Ref.: Abstract OR10, Mancuso et al, Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PWHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study, EAHAD 2018][5]	

5.2 Andre overvejelser

5.2.1 Praktiske oplysninger om emicizumab

Tabel 19 Praktiske oplysninger om emicizumab

Emne	Beskrivelse
Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)	Inaktivering sker ved nanofiltration (20 nm filter)) og affinitetskromatografi. Lægemidlet fremstilles med CHO celler; der indgår ikke humant eller animalsk protein i cellekulturen; der anvendes ikke humant albumin som stabilisator
Opbevaringsbetingelser og holdbarhed	Opbevares i køleskab (2-8 grader). Må ikke fryses. Opbevares i yderkartonen for at beskytte mod lys. Uåbnet hætteglas Opbevaringstid er 24 måneder. Når det uåbnede hætteglas er taget ud af køleskabet, kan det opbevares ved stuetemperatur (<30 grader) i op til samlet 7 dage. Hætteglas, der er opbevaret ved stuetemperatur i mere end 7 dage eller udsat for temperaturer over 30°C, bør ikke anvendes. Perforerede hætteglas og fyldte sprøjter Når produktet er overført fra hætteglas til injektionssprøjte skal lægemidlet anvendes umiddelbart, da det ikke indeholder antimikrobiel præserveringsmidler
Rekonstitutionssystem (device)	For at anvende Hemlibra som subkutan injektion, skal der bruges et hætteglas med Hemlibra, en sprøjte, en overføringsnål og en injektionsnål. Disse utensilier medfølger i en separat pakning uden beregning. Kriterier for sprøjter og nåle: 1 ml-sprøjte -Kriterier: Transparent polypropylen- eller polycarbonatsprøjte med Luer-Lok spids, med 0,01 ml-inddeling. 2-3 ml-sprøjte – Kriterier: Transparent polypropylen- eller polycarbonatsprøjte med Luer-Lok spids, med 0,1 ml-inddeling. Overføringsnål - Kriterier: Rustfri stål med Luer-Lok-forbindelse, gauge 18 G, længde 35 mm (1½"), helst semi-stump spids. Injektionsnål - Kriterier: Rustfri stål med Luer-Lok forbindelse, gauge 26 G, længde helst 9 mm (3/8") eller maksimalt 13 mm (½"), helst inklusive beskyttelseshylster.
Infusionshastighed	Under normale omstændigheder overstiger volumen til subkutan injektion ikke 2 ml. Bør injiceres i en hastighed som ikke medfører ubehag for patienten.

<p>Tilgængelighed af forskellige styrker</p>	<p>Hemlibra 30 mg/ml injektionsvæske, opløsning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hver 1 ml opløsning indeholder 30 mg emicizumab • Hvert hætteglas med 1 ml indeholder 30 mg emicizumab i en koncentration på 30mg/ml. <p>Hemlibra 150 mg/ml injektionsvæske, opløsning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hver 1 ml opløsning indeholder 150 mg emicizumab* • Hvert hætteglas med 0,4 ml indeholder 60 mg emicizumab i en koncentration på 150 mg/ml. • Hvert hætteglas med 0,7 ml indeholder 105 mg emicizumab i en koncentration på 150 mg/ml. • Hvert hætteglas med 1 ml indeholder 150 mg emicizumab i en koncentration på 150 mg/ml. •
<p>Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)</p>	<p><u>Emicizumab's virkninger på koagulationstest</u></p> <p>Hemlibra erstatter tenase co-faktoraktiviteten af aktiveret faktor VIII (FVIIIa). Koagulationstest baseret på intern koagulationsaktivering, inklusive aktiveret koagulationstid (ACT), aktiveret partiel thromboplastintid (fx aPTT), måler den totale koagulationstid, inklusive den tid, det kræves for at aktivere faktor VIII (FVIII) til faktor VIIIa (FVIIIa) ved hjælp af trombin. Sådanne koagulationstests baseret på den interne koagulationsaktivering vil resultere i forkortede koagulationstider med emicizumab, som ikke kræver aktivering af trombin. Den forkortede interne koagulationstid vil derfor påvirke alle enkelt-faktortest baseret på aPTT, fx one-stage faktor VIII aktivitetstest (se pkt. 4.4, tabel 1). Enkeltfaktor-test, der anvender kromogene eller immunbaserede metoder påvirkes dog ikke af emicizumab og kan anvendes til at monitorere koagulationsparametre under behandlingen, under særlig hensyntagen til faktor VIII kromogene aktivitetstests, der beskrives nedenfor.</p> <p>Test til måling af kromogen faktor VIII aktivitet kan fremstilles med humane eller bovine koagulationsproteiner. Test der indeholder humane koagulationsfaktorer responderer på emicizumab, men kan overvurdere emicizumabs kliniske hæmostatiske potentiale. I modsætning hertil er test, der indeholder bovine koagulationsfaktorer ikke følsomme over for emicizumab (ingen aktivitet målt) og kan anvendes til at monitorere endogen eller infunderet faktor VIII-aktivitet eller til at måle anti faktor VIII-inhibitorer.</p> <p>Emicizumab forbliver aktiv ved tilstedeværelse af faktor VIII-inhibitorer og vil derfor give et falsk-negativt resultat i koagulations-baserede Bethesda tests for funktionel hæmning af faktor VIII. I stedet kan en kromogen Bethesda test med bovinbaseret faktor VIII-kromogen test, der ikke er følsom over for emicizumab, anvendes.</p> <p>Disse to farmakodynamiske markører afspejler ikke den sande hæmostatiske effekt af emicizumab <i>in vivo</i> (aPTT er meget forkortet og målt faktor VIII-aktivitet kan være overvurderet), men giver en relativ indikation af emicizumabs pro-koagulerende virkning.</p> <p>Derfor skal koagulationstests baseret på intern koagulations aktivering ikke anvendes til at monitorere emicizumab-aktivitet, fastsætte dosis for faktorbehandling eller antikoagulation, eller måle faktor VIII-inhibitortiter hos patienter behandlet med Hemlibra. Der skal udvises forsigtighed, hvis der anvendeskoagulationstests baseret på intern koagulations aktivering, da fejlforklning af deres resultater kan føre til underbehandling af patienter, der oplever blødningshændelser, hvilket potentielt kan resultere i alvorlige eller livstruende blødninger.</p>

	<p>Laboratorietest, som ikke påvirkes af emicizumab angives også i tabel 1 nedenfor (se pkt. 4.5). På grund af emicizumabs lange halveringstid, kan disse påvirkninger af koagulationstest fortsætte i op til seks måneder efter sidste dosis (se pkt. 5.2).</p> <p>Tabel 1 Koagulationstestresultater der påvirkes og ikke påvirkes af emicizumab</p> <table border="1" data-bbox="523 488 1428 1003"> <thead> <tr> <th data-bbox="523 488 975 562">Resultater, der påvirkes af emicizumab</th> <th data-bbox="983 488 1428 562">Resultater, der ikke påvirkes af emicizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="523 573 975 1003"> <ul style="list-style-type: none"> - Aktiveret partiel thromboplastintid (aPTT) - Bethesda test (koagulationsbaseret) for FVIII inhibitor titer - One-stage, aPTT-baseret, enkelt-faktor tests - aPTT-baseret aktiveret protein C resistens (APC-R) - Aktiveret koagulationstid (ACT) </td> <td data-bbox="983 573 1428 1003"> <ul style="list-style-type: none"> - Bethesda test (bovine kromogenisk) for FVIII inhibitor titer - Trombintid (TT) - One-stage, protrombin tid (PT)-baseret, enkelt-faktor tests - Kromogen-baseret enkelt-faktor tests andre end FVIII¹ - Immunbaserede test (fx ELISA, turbidimetriske metoder) - Genetiske test af koagulationsfaktorer (fx Factor V Leiden, Prothrombin 20210) </td> </tr> </tbody> </table> <p>¹For vigtige overvejelser vedrørende test af FVIII-kromogen aktivitet, se pkt. 4.5.</p>	Resultater, der påvirkes af emicizumab	Resultater, der ikke påvirkes af emicizumab	<ul style="list-style-type: none"> - Aktiveret partiel thromboplastintid (aPTT) - Bethesda test (koagulationsbaseret) for FVIII inhibitor titer - One-stage, aPTT-baseret, enkelt-faktor tests - aPTT-baseret aktiveret protein C resistens (APC-R) - Aktiveret koagulationstid (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bethesda test (bovine kromogenisk) for FVIII inhibitor titer - Trombintid (TT) - One-stage, protrombin tid (PT)-baseret, enkelt-faktor tests - Kromogen-baseret enkelt-faktor tests andre end FVIII¹ - Immunbaserede test (fx ELISA, turbidimetriske metoder) - Genetiske test af koagulationsfaktorer (fx Factor V Leiden, Prothrombin 20210)
Resultater, der påvirkes af emicizumab	Resultater, der ikke påvirkes af emicizumab				
<ul style="list-style-type: none"> - Aktiveret partiel thromboplastintid (aPTT) - Bethesda test (koagulationsbaseret) for FVIII inhibitor titer - One-stage, aPTT-baseret, enkelt-faktor tests - aPTT-baseret aktiveret protein C resistens (APC-R) - Aktiveret koagulationstid (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bethesda test (bovine kromogenisk) for FVIII inhibitor titer - Trombintid (TT) - One-stage, protrombin tid (PT)-baseret, enkelt-faktor tests - Kromogen-baseret enkelt-faktor tests andre end FVIII¹ - Immunbaserede test (fx ELISA, turbidimetriske metoder) - Genetiske test af koagulationsfaktorer (fx Factor V Leiden, Prothrombin 20210) 				
- Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang)	Pakningen måler 53 x 38 x 75 mm svarende til et volumen på 0,151 liter				
Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster).	For at anvende Hemlibra som subkutan injektion, skal der bruges et hætteglas med Hemlibra, en sprøjte, en overføringsnål og en injektionsnål. Disse utensilier medfølger i en separat pakning uden beregning.				

5.2.2 Vægtbaseret dosering af emicizumab

Protokollen nævner, at der med Hemlibras vægtbaserede dosering er potentiel risiko for medicinspild, da det ikke altid er muligt at ramme den præcise vægt med de tilgængelige styrker. Det kunne man godt risikere, og vi har derfor inkluderet hypotetisk spild i vores omkostningsudregninger.

De to centre (Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital), der behandler hæmofili, undgår imidlertid medicinspild ved i praksis at runde op eller ned til den nærmeste passende dosis. Eksempelvis skal en patient, der vejer 75 kg, have 7.500 IE Feiba hver anden dag. Det er ikke muligt at ramme denne dosis helt præcist med de tilgængelige styrker, og man giver i stedet patienten 7.000 IE hver anden dag. Det er ekspertens udsagn, at dette er praksis i forhold til alle patienter i behandling med hæmofilimedicin, og ekspertens anfører tillige, at det samme vil være tilfældet, når Hemlibra kommer i anvendelse (Mourek 2018). For at være på den sikre side har vi dog medregnet spild i omkostningsanalysen.

6 Referencer

1. 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.
2. 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-.
3. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, Trask PC, von Mackensen S, Callaghan MU, et al. Prophylaxis and Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: HAVEN 1 study, EAHAD 2018; P120. EAHAD2018.
4. Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, Uguen M, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. *American Society of Hematology (Poster #85)*; Atlanta, GA2017.
5. Mancuso ME, Mahlangu JN, Sidonio R. Emicizumab Prophylaxis in Paediatric Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: Impact on Health-Related Outcomes and Caregiver Burden in the HAVEN 2 Study (oral presentation). EAHAD (abstract #OR10)2018.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. European Medicines Agency. Hemlibra (emicizumab) Summary of Product Characteristics (draft). 2018.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Hemlibra (emicizumab). 2018.
12. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for FEIBA (aPCC). 09/2017.
13. Shire. NCT00221195 (PRO-FEIBA) [Available from: www.clinicaltrials.gov].
14. Shire. NCT00851721 (FEIBA NF) [Available from: www.clinicaltrials.gov].
15. Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan M, Shima M, Santagostino E, Moore M, et al. Bleeding Events and Safety Outcomes in Persons with Hemophilia A (PwHA) with Inhibitors: The First Large, Prospective, Multicenter, Non-interventional Study (NIS) from a Real-World Setting (poster PB 1784). *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*; Berlin2017.
16. Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU, Shima M, Santagostino E, Lehle M, et al. Bleeding Events and Safety Outcomes in Patients with Hemophilia a with Inhibitors: A Prospective, Multicenter, Non-Interventional Study. *Blood*. 2016;128(22):3800-.
17. Young G, Oldenburg J, Liesner R, Jiménez-Yuste V. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics (PK) of Once-weekly Prophylactic (Px) Emicizumab (ACE910) in Pediatric (< 12 years) Persons with

Hemophilia A with Inhibitors (PwHAWI): Interim Analysis of Single-arm, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study (HAVEN 2) (abstract OC24.1). ISTH2017.

18. Kruse-Jarres R, Callaghan MU, Croteau SE, Jiménez-Yuste V, Khoo L, Liesner R, et al. Surgical Experience in Two Multicenter, Open-label, Phase 3 Studies of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Inhibitors (HAVEN 1 and HAVEN 2). Abstract (#89) and Oral presentation. American Society of Hematology; Atlanta, Georgia2017.
19. Schmitt C. Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and PK/PD relationships of emicizumab in persons with haemophilia a (PWHA) with inhibitors from adolescent/adult (HAVEN 1) and paediatric (HAVEN 2) phase 3 studies. EAHAD2018.

7 Appendices

7.1 Appendiks - Væsentlige karakteristika ved de inkluderede studier

Non-interventionsstudie som rekrutteringsgrundlag for HAVEN I og HAVEN II

Forud for initiering af registreringsstudierne HAVEN I og II gennemførtes et non-interventionsstudie (BH29768/NCT02476942). Da studiet ikke er et randomiseret studie, indgår det ikke som et af de reelt inkluderede studier i denne ansøgning.

Viden om såvel design som data fra dette studie er imidlertid af betydning for at have det fulde perspektiv for resultaterne fra HAVEN I og HAVEN II.

BH29768 er et prospektivt non-interventionsstudie, som evaluerer blødningsincidens, HRQoL og sikkerhed hos patienter med hæmofili A i standardbehandling (dvs. by-passing agents). Deltagere i dette studie kunne senere rekrutteres til HAVEN I og 2.[15, 16]

Effektdata for patienterne fra deres deltagelse i BH29768 er anvendt som baseline for en intra-individuel analyse af behandlingseffekten med by-passing agents (data fra NIS perioden) sammenlignet med behandlingseffekten af emicizumab (data fra HAVEN I studieperioden). [15] Dette er nærmere beskrevet i tabellerne for de enkelte studier nedenfor.

Studiekarakteristika

Table 20 (Table A2) væsentlige karakteristika ved HAVEN I (emicizumab)

Trial name	HAVEN I A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Patients With Inhibitors
NCT number	NCT02622321
Objective	At evaluere sikkerhed effekt og farmakokinetik af profylaktisk behandling med emicizumab i patienter tidligere behandlet med on demand eller profylaktisk bypassing agent (FVIIa eller aPCC).
Publications – title, author, journal, year	Oldenburg J et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med; 2017, 377(9): 809-818
Study type and design	Fase III open label randomiseret parallelgruppe studie. Randomiseringen skete i forholdet 2:1 til grupperne A og B. Patienterne allokeredes afhængig af typen af forudgående behandling med by-passing agents (on demand hhv. profylaktisk) til én af fire behandlingsarme. Patienter i alle grupper kunne modtage on demand behandling med by-passing agents (FVIIa eller aPCC) ved gennembrudsblødninger. En central randomisering procedurer blev fuldt. Randomiseringen var en blok-baseret randomisering. Patienterne blev stratificeret i henhold til antallet af blødninger de sidste 24 uger (< 9 or ≥ 9). Arm A og B: Deltagere (N=51), som havde fået on demand (i modsætning til profylaktisk) behandling med by-passing agents før inklusion i studiet, blev randomiseret (2:1) til profylaktisk emicizumab én gang ugentligt (arm A; n=34) eller til kontrolgruppen (arm B; n=17) (ingen emicizumab, men on demand by-passing agent). Ud over den direkte sammenligning med Arm B (ingen profylakse) tillod arm A også en "før-efter" sammenligning mellem on demand by-passing agent og profylaktisk emicizumab (n=24), da disse patienter havde deltaget i NIS studiet. Arm C: Deltagere (N=49) i non-interventionsstudiet BH29768, som tidligere havde fået profylaktisk (i modsætning til on demand) behandling med by-passing agents, blev sat

	<p>i behandling med profylaktisk emicizumab en gang dagligt. Da N= 24 af patienterne i arm C havde deltaget i NIS studiet muliggjorde dette en "før-efter" sammenligning mellem profylaktisk by-passing agent og profylaktisk emicizumab.</p> <p>Arm D: udgjordes af patienter (N=7) fra non-interventionsstudiet BH29768, som først kunne inkluderes, da inklusionsmålet for armene A-B var nået. Da der ikke er lang tids follow-up indgår patienterne ikke i denne ansøgning ud over i sikkerheds endepunkterne. [1]</p> <p>Patienter i gruppe B kunne modtage profylaktisk behandling med emicizumab efter 24 uger i studiet og forblev i arm B (n=13).</p>
<p>Follow-up time</p>	<p>Den mediane opfølgningstid i hovedstudiet var 24 uger for den samlede population og 29,5 uger for populationen i Arm A.</p> <p>Der foreligger data publiceret i abstract form for op til 40.9 (0.1–74.3) ugers behandling.</p>
<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alder 12 år og ældre • Kropsvægt \geq 40 kilogram (kg) på screeningstidspunktet • Diagnosen kongenit hæmofili A af enhver sværhedsgrad og en dokumenteret anamnese med højtiter inhibitor dvs. \geq 5 Bethesda Units [BU]) • Dokumenteret behandling med on demand eller profylaktisk bypassing agent inden for minimum de seneste 24 uger. • \geq 6 blødninger inden for de seneste 24 uger forud for screening (hvis i behandling med on demand bypassing agent) eller \geq 2 blødninger i de seneste 24 uger (hvis i profylaktisk behandling med bypassing agent) • Adækvat hæmatologisk, hepatisk og renal funktion • For kvinder, som ikke er postmenopausale eller kirurgisk steriliserede: accept af at være afholdende eller brug af enkelt eller kombineret højeffektiv antikonceptionsmetode <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deltagere med anden arvelig eller erhvervet blødersygdom end hæmofili A. • Deltagere med igangværende (eller planlagt under studiet) immuntolerancebehandling eller profylakse med Faktor VIII (FVIII), med undtagelse af deltagere som har fået et behandlingsregime med samtidig profylakse med bypassing agent • Tidligere (inden for de seneste 12 måneder) eller igangværende behandling for tromboembolisk sygdom (med undtagelse af tidligere kateter-relateret trombose for hvilken antitrombotisk behandling ikke er i gang) eller nuværende tegn på trombotisk sygdom. • Deltagere med anden tilstand (fx visse autoimmune sygdomme) som kan øge risikoen for blødning eller trombose • Anamnese med klinisk betydende hypersensitivitet associeret med behandling med monoklonale antistoffer eller komponenterne i emicizumab-injektion. • Kendt infektion med humant immundefektvirus (HIV) med CD4 tælling på $<$200 celler per mikroliter inden for de senest 24 uger forud for screening. • Brug af systemiske immunmodulatorer (fx interferon eller rituximab) ved inklusion eller planlagt brug under studiet med undtagelse af antiretroviral behandling. • Deltagere i højrisiko for trombotisk mikroangiopati (TMA fx med en anamnese eller familiær disposition for TMA) efter investigators vurdering. • Samtidig sygdom, behandling eller abnorme værdier i klinisk kemiske undersøgelser som kunne interferere med gennemførelse af studiet eller

	<p>ville, efter investigators eller sponsors opfattelse, udelukke deltagerens sikre deltagelse i og gennemførelse af studiet eller tolkningen af studieresultaterne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Planlagte kirurgiske indgreb (ekskl. mindre procedurer som tandudtrækning eller incision og drænage) i studiets forløb • Modtagelse af emicizumab i et tidligere klinisk forsøg; et andet lægemiddel under udvikling for behandling eller reduktion af risikoen for hæmofiliblødninger inden for de seneste fem halveringstider af den seneste administration af lægemidlet; et ikke hæmofilirelateret forsøgslægemiddel inden for de seneste 30 dage eller fem halveringstider (hvad end der er kortest); andet samtidigt forsøgslægemiddel • Manglende accept af anvendelse af høj-effektiv antikonception i studiets protokolspecificerede varighed (kun for kvinder med mindre andet kræves af den lokale sundhedsmyndighed) • Klinisk betydende abnormalitet ved screeningsvurderinger eller laboratorieundersøgelser som efter investigators opfattelse kunne udgøre en yderligere risiko ved administration af forsøgslægemidlet til deltageren • Graviditet eller amning eller hensigten at blive gravid i studieperioden 																																																																		
Intervention	<p>Arm A (N=35): Emicizumab 3 mg/kg/uge subkutant i de første 4 uger, herefter en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/uge</p> <p>Arm B (N=18): Ingen emicizumab profylakse (og ingen sham injektioner, da studiet er open-label))</p> <p>Arm C (N=49): Emicizumab 3 mg/kg/uge subkutant i de første 4 uger, herefter en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/uge</p> <p>Arm D (N=7): Emicizumab 3 mg/kg/uge subkutant i de første 4 uger, herefter en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/uge</p> <p>Patienter i alle arme kunne modtage on demand behandling med by-passing agents (FVIIa eller aPCC) ved gennembrudsblødninger.</p>																																																																		
Baseline characteristics	<p>Behandlingsgrupperne relevante for denne ansøgning er markeret med gult.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gruppe A: Emicizumab ab profylaks e</th> <th>Gruppe B: Ingen profylaks e</th> <th>Gruppe C: Emicizumab ab profylaks e</th> <th>Gruppe D: Emicizumab ab profylaks e</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Karakteristika</td> <td>(N = 35)</td> <td>(N = 18)</td> <td>(N = 49)</td> <td>(N = 7)</td> <td>(N = 109)</td> </tr> <tr> <td>Alder</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median — år</td> <td>38.0</td> <td>35.5</td> <td>17.0</td> <td>26.0</td> <td>28.0</td> </tr> <tr> <td>Range — år</td> <td>12–68</td> <td>13–65</td> <td>12–75</td> <td>19–49</td> <td>12–75</td> </tr> <tr> <td><18 år — antal. (%)</td> <td>4 (11)</td> <td>2 (11)</td> <td>26 (53)</td> <td>0</td> <td>32 (29)</td> </tr> <tr> <td>Hæmofili sværheds-grad ved baseline antal (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mild</td> <td>2 (6)</td> <td>0</td> <td>1 (2)</td> <td>0</td> <td>3 (3)</td> </tr> <tr> <td>Moderat</td> <td>2 (6)</td> <td>0</td> <td>1 (2)</td> <td>1 (14)</td> <td>4 (4)</td> </tr> <tr> <td>Svær</td> <td>31 (89)</td> <td>18 (100)</td> <td>47 (96)</td> <td>6 (86)</td> <td>102 (94)</td> </tr> <tr> <td>≥9 blødninger i 24 uger forud for</td> <td>24 (69)</td> <td>13 (72)</td> <td>26 (53)</td> <td>3 (43)</td> <td>66 (61)</td> </tr> </tbody> </table>		Gruppe A: Emicizumab ab profylaks e	Gruppe B: Ingen profylaks e	Gruppe C: Emicizumab ab profylaks e	Gruppe D: Emicizumab ab profylaks e	Total	Karakteristika	(N = 35)	(N = 18)	(N = 49)	(N = 7)	(N = 109)	Alder						Median — år	38.0	35.5	17.0	26.0	28.0	Range — år	12–68	13–65	12–75	19–49	12–75	<18 år — antal. (%)	4 (11)	2 (11)	26 (53)	0	32 (29)	Hæmofili sværheds-grad ved baseline antal (%)						Mild	2 (6)	0	1 (2)	0	3 (3)	Moderat	2 (6)	0	1 (2)	1 (14)	4 (4)	Svær	31 (89)	18 (100)	47 (96)	6 (86)	102 (94)	≥9 blødninger i 24 uger forud for	24 (69)	13 (72)	26 (53)	3 (43)	66 (61)
	Gruppe A: Emicizumab ab profylaks e	Gruppe B: Ingen profylaks e	Gruppe C: Emicizumab ab profylaks e	Gruppe D: Emicizumab ab profylaks e	Total																																																														
Karakteristika	(N = 35)	(N = 18)	(N = 49)	(N = 7)	(N = 109)																																																														
Alder																																																																			
Median — år	38.0	35.5	17.0	26.0	28.0																																																														
Range — år	12–68	13–65	12–75	19–49	12–75																																																														
<18 år — antal. (%)	4 (11)	2 (11)	26 (53)	0	32 (29)																																																														
Hæmofili sværheds-grad ved baseline antal (%)																																																																			
Mild	2 (6)	0	1 (2)	0	3 (3)																																																														
Moderat	2 (6)	0	1 (2)	1 (14)	4 (4)																																																														
Svær	31 (89)	18 (100)	47 (96)	6 (86)	102 (94)																																																														
≥9 blødninger i 24 uger forud for	24 (69)	13 (72)	26 (53)	3 (43)	66 (61)																																																														

	<p>inklusion (— antal. (%))</p> <p>Target joints</p> <p>Ja — antal. (%)</p> <p>>1 — antal/totalt antal (%)</p> <p>Højeste historiske titer af Faktor VIII inhibitor</p> <p>Antal patienter med tilgængelige data</p> <p>Median — Bethesda units/ml</p> <p>Range — Bethesda units/ml</p> <p>Tidligere induktion af immuntolerance, (antal (%))</p>	<p>25 (71)</p> <p>18/25 (72)</p> <p>32</p> <p>84.5</p> <p>5–1570</p> <p>14 (40)</p>	<p>13 (72)</p> <p>10/13 (77)</p> <p>16</p> <p>102.0</p> <p>18–4500</p> <p>7 (39)</p>	<p>34 (69)</p> <p>24/34 (71)</p> <p>47</p> <p>309.0</p> <p>11–5000</p> <p>33 (67)</p>	<p>4 (57)</p> <p>1/4 (25)</p> <p>6</p> <p>240.0</p> <p>28–2125</p> <p>3 (43)</p>	<p>76 (70)</p> <p>53/76 (70)</p> <p>101</p> <p>180.0</p> <p>5–5000</p> <p>57 (52)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål</p> <p>Forskellen i raten af behandlede blødninger (herefter kaldet blødningsraten) over en periode på mindst 24 uger mellem patienter som fik profylakse med emicizumab (Arm A) og patienter som ikke modtog profylakse (Arm B) efter at den sidst randomiserede patient havde fuldført 24 uger i studiet eller var ophørt med deltagelse (hvad end der kom først).</p> <p>Sekundære effektmål for den randomiserede sammenligning (Arm A vs Arm B)</p> <p>For sammenligningen mellem Arm A (emicizumab profylakse) og Arm B (ingen profylakse)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Årlig blødningsrate for alle blødninger. [Alle blødninger var defineret som behandlede (med koagulationsfaktorer) og ikke behandlede blødninger (Blødninger forårsaget af kirurgi/procedurer blev udelukket)] • Årlig blødningsrate for behandlede ledblødninger. [Behandlede ledblødninger var defineret som behandlede blødninger i et led forbundet med en usædvanlig fornemmelse (aura) i et led i kombination med et andet symptom: usædvanlig følelse, hævelse/varme, smerte/nedsat bevægeudslag, vanskeligheder med at bevæge leddet. Blødninger forårsaget af kirurgi/procedurer blev udelukket] • Årlig blødningsrate for behandlede spontane blødninger. [Behandlede spontane blødninger blev defineret som behandlede (med koagulationsfaktorer) blødninger uden kendte udløsende faktorer (fx traume eller kirurgi)] • Årlig blødningsrate for behandlede blødninger i target led. [Behandlede blødninger i target led var defineret som behandlede (med koagulationsfaktorer) ledblødninger i et target led, defineret som et led hvor ≥ 3 behandlede blødninger var forekommet inden for de seneste 24 uger forud for inklusion i studiet. (Blødninger forårsaget af kirurgi/procedurer blev udelukket)] • Hemophilia-Specific Quality of Life (Haem-A-QoL) Questionnaire Physical Health Score hos voksne (≥ 18 år gamle) patienter • Haem-A-QoL Questionnaire Total Score hos voksne (≥ 18 år gamle) patienter 					

	<ul style="list-style-type: none"> • European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) Visual Analog Scale Score • EQ-5D-5L Index Utility Score • Hemophilia-Specific Quality of Life - Short Form (Haemo-QoL-SF) Questionnaire Total Score hos unge (12-17 år) <p>For sammenligningen mellem Arm A (profylaktisk emicizumab) og Arm A(NIS) (on demand by-passing agent), dvs. sammenligning, hvor data for patienterne i Arm A sammenlignes med de samme patienters data fra det forudgående non-interventionsstudie (patienterne er deres egen kontrol).</p> <p>Tidsperspektiv for indsamling af data: Arm A (NIS): op til 52 uger forud for inklusion i studiet (vurderet retrospektivt ved baseline); for Arm A: Fra baseline op til den kliniske cut-off dato (op til cirka et år).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Årlig blødningsrate for alle blødninger [Alle blødninger var defineret som behandlede (med koagulationsfaktorer) og ikke behandlede blødninger (Blødninger forårsaget af kirurgi/procedurer blev udelukket)]. Der rapporteredes intrapatient-sammenligning af den årlige blødningsrate for alle blødninger før indgang i studiet mens patienterne fik bypassing agent i non-interventionsstudiet med den årlige blødningsrate på emicizumab (i dette studie) (Arm A). • Årlig blødningsrate for behandlede blødninger [Behandlede blødninger var defineret som blødninger behandlet med koagulationsfaktorer. (Blødninger forårsaget af kirurgi/procedurer blev udelukket)] <p>For sammenligningen mellem Arm C (profylaktisk emicizumab) og Arm C(NIS) (profylaktisk by-passing agent), dvs sammenligning, hvor data for patienterne i Arm C sammenlignes med de samme patienters data fra det forudgående non-interventionsstudie (patienterne er deres egen kontrol).</p> <p>Tidsperspektiv for indsamling af data: Arm A (NIS): op til 52 uger forud for inklusion i studiet (vurderet retrospektivt ved baseline); for Arm A: Far baseline op til den kliniske cut-off dato (op til cirka et år).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Årlig blødningsrate for alle blødninger [Alle blødninger var defineret som behandlede (med koagulationsfaktorer) og ikke behandlede blødninger (Blødninger forårsaget af kirurgi/procedurer blev udelukket)] • Årlig blødningsrate for behandlede blødninger [Behandlede blødninger var defineret som blødninger behandlet med koagulationsfaktorer. (Blødninger forårsaget af kirurgi/procedurer blev udelukket)] <p>For alle patienter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andelen af patienter med anti-emicizumab antistoffer. • Plasma trough koncentration af emicizumab
Method of analysis	<p>For alle blødningsrelaterede effektmål blev sammenligningerne af blødningsraten i Arm A vs. Arm B udført med anvendelse af en negativ binomial regressionsmodel for at fastlægge blødningsraten per dag, som blev konverteret til en annualiseret blødningsrate. Modellen tog således højde for forskellige opfølgningstider med antallet af blødningsepisoder (for hver patient) som funktion af randomisering og med den tid som hver deltager forblev i studiet inkluderet som en del af modellen.</p>

	<p>Modellen omfattede også antallet af blødninger (<9 eller ≥9) i løbet af de seneste 24 uger forud for inklusion i studiet.</p> <p>Effektmål vedrørende livskvalitet og helbredsstatus blev analyseret med analyse af kovarians.</p> <p>Type I fejl for sekundære effektmål blev kontrolleret gennem et hierarkisk test model.</p> <p>For alle mål for effekt og tilsvarende sikkerhedsanalyser anvendtes kun den periode fra Arm B, hvor der ikke blev givet profylakse.</p> <p>For effektmål med intraindividuel sammenligning inkluderedes kun dem, som havde deltaget i non-interventionsstudiet, for at tillade analyser, som anvendte den samme prospektive dataindsamling med de samme detaljer for blødninger og medicinering før og under behandling med emicizumab.</p> <p>Yderligere analyser blev gennemført med anvendelse af alle data indsamlet under behandling med emicizumab.</p>
Subgroup analyses	Se også under definitionen af effektmål.

Tabel 21 (Table A2) væsentlige karakteristika ved HAVEN II (emicizumab)

Trial name	HAVEN II A Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia A Pediatric Patients With Inhibitors
NCT number	NCT02795767
Objective	Formålet med studiet er at undersøge effekt, sikkerhed og farmakokinetik af én gang ugentlig administration af emicizumab i pædiatriske patienter med hæmofili A og FVII inhibitor som for nærværende er i behandling med by-passing agents.
Publications – title, author, journal, year	Ingen fulde publikationer er tilgængelige endnu. Data er publiceret abstracts og posters som følger: ISTH 2017: G. Young et al., Efficacy, Safety and Pharmacokinetics (PK) of Once-weekly Prophylactic (Px) Emicizumab (ACE910) in Pediatric (< 12 years) Persons with Hemophilia A with Inhibitors (PwHAWI): Interim Analysis of Single-arm, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study (HAVEN 2), ISTH 2017.[17] ASH 2017: G. Young et al., HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors; ASH 2017.[4] Både HAVEN 1 og 2 data R. Kruse-Jarres et al., Surgical Experience in Two Multicenter, Open-Label Phase 3 Studies of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Inhibitors (HAVEN 1 and HAVEN 2), ASH 2017. [18] EAHAD 2018: Mancuso et al: Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PWHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study, EAHAD 2018. [5] Både HAVEN 1 og 2 data Schmitt et al., Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and PK/PD relationships of emicizumab in persons with haemophilia a (PWHA) with inhibitors from adolescent/adult (HAVEN 1) and paediatric (HAVEN 2) phase 3 studies, EAHAD 2018.[19]
Study type and design	Studiet er endnu ikke afsluttet. Dette er et ikke-randomiseret open label enkeltarm fase III studie. Når effekten af administration én gang ugentlig er karakteriseret, og resultaterne af studier med administration hhv. hver anden (Q2W) og hver fjerde (Q4W) uge i unge og voksne er kendt, tilføjes to yderligere ikke-randomiserede arme til studiet med administration hhv. hver anden (Q2W) og hver fjerde (Q4W) uge. Der foreligger ikke data for disse grupper på nuværende tidspunkt.
Follow-up time	Median observationstid for de anvendte interimdata er 9 uger. 20 patienter var blevet observeret i ≥ 24 uger. Studiets planlagte observationstid er ≥ 52 uger. [4]
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inklusionskriterier

	<ul style="list-style-type: none"> • Børn mindre end 12 år gamle, med mulighed for deltagere i alderen 12 til 17 år vejende <40 kilograms (kg) (kun kohorte A); samt deltagere <2 år gamle kan inkluderes når de protokoldefinerede kriterier for interimanalysen er opfyldt. (kun kohorte A) • Diagnosen hæmofili A af enhver sværhedsgrad og dokumenteret anamnese med højtiter inhibitor (dvs. ≥ 5 Bethesda Units) • Behov for behandling med by-passing agents • Adækvat hæmatologisk, hepatisk og renal funktion <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nedarvet eller erhvervet blødningsforstyrrelse anden end hæmofili A • Igangværende (eller planlagt i løbet af studiet) immuntolerance induktionsbehandling eller profylakse med faktor VIII. • Tidligere (inden for de seneste 12 måneder) eller igangværende behandling for tromboembolisk sygdom eller tegn på tromboembolisk sygdom • Anden sygdom som kan øge risikoen for blødning eller trombose • Anamnese med klinisk betydende hypersensitivitet associeret med monoklonal antistofbehandling eller komponenterne i emicizumab injektion • Kendt infektion med humant immundefektvirus (HIV) eller hepatitis B eller C virus • Brug af systemiske immunmodulatorer ved inklusion eller planlagt brug i studieperioden • Planlagt kirurgi (ekskl. mindre procedurer som tandudtrækning eller incision eller drænage) i studieperioden • Manglende evne (eller manglende vilje fra omsorgsgiver) til at modtage (eller tillade modtagelse) af blodprodukter (eller anden standardbehandling for livstruende tilstande) • Deltagere som er i høj risiko for trombotisk mikroangiopati (TMA) (fx med tidligere medicinsk eller familiær anamnese for TMA) efter investigators vurdering 																												
Intervention	<p>Kohorte A: Emicizumab 3 mg/kg/uge subkutan i de første 4 uger, herefter en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg/uge</p> <p>Behandlingerne i kohorte B og C er ikke relevante for denne ansøgning, da der er meget kort opfølgningstid.</p>																												
Baseline characteristics	<table border="1" data-bbox="486 1406 1305 1989"> <tr> <td>Antal inkluderede (N)</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Alder, år,</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (range)</td> <td>7 (1-15)</td> </tr> <tr> <td>< 2 år, n (%)</td> <td>2 (3,3)</td> </tr> <tr> <td>2 til < 6 år, n (%)</td> <td>17 (28,3)</td> </tr> <tr> <td>6 til < 12 år, n (%)</td> <td>38 (63,3)</td> </tr> <tr> <td>≥ 12 år, n (%)</td> <td>3 (5,0)</td> </tr> <tr> <td>Hæmofili sværhedsgrad, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mild</td> <td>2 (3,3)</td> </tr> <tr> <td>Moderat</td> <td>1 (1,7)</td> </tr> <tr> <td>Svær</td> <td>57 (95,0)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere ITI, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>43 (71,7)</td> </tr> <tr> <td>Nej</td> <td>17 (28,3)</td> </tr> </table>	Antal inkluderede (N)	60	Alder, år,		Median (range)	7 (1-15)	< 2 år, n (%)	2 (3,3)	2 til < 6 år, n (%)	17 (28,3)	6 til < 12 år, n (%)	38 (63,3)	≥ 12 år, n (%)	3 (5,0)	Hæmofili sværhedsgrad, n (%)		Mild	2 (3,3)	Moderat	1 (1,7)	Svær	57 (95,0)	Tidligere ITI, n (%)		Ja	43 (71,7)	Nej	17 (28,3)
Antal inkluderede (N)	60																												
Alder, år,																													
Median (range)	7 (1-15)																												
< 2 år, n (%)	2 (3,3)																												
2 til < 6 år, n (%)	17 (28,3)																												
6 til < 12 år, n (%)	38 (63,3)																												
≥ 12 år, n (%)	3 (5,0)																												
Hæmofili sværhedsgrad, n (%)																													
Mild	2 (3,3)																												
Moderat	1 (1,7)																												
Svær	57 (95,0)																												
Tidligere ITI, n (%)																													
Ja	43 (71,7)																												
Nej	17 (28,3)																												

	<table border="1"> <tr> <td>Tidligere behandling, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>On demand</td> <td>16 (26,7)</td> </tr> <tr> <td>Profylaktisk</td> <td>44 (73,3)</td> </tr> <tr> <td>Median (range) vægt, kg</td> <td>22,9 (9,5 – 63,0)</td> </tr> <tr> <td>Median (range) antal blødninger i forudgående 24 uger</td> <td>6,0 (0-155)</td> </tr> <tr> <td>Target led, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>23 (38,3)</td> </tr> <tr> <td>Ref: Young ASH 2017, oral presentation[4]</td> <td></td> </tr> </table>	Tidligere behandling, n (%)		On demand	16 (26,7)	Profylaktisk	44 (73,3)	Median (range) vægt, kg	22,9 (9,5 – 63,0)	Median (range) antal blødninger i forudgående 24 uger	6,0 (0-155)	Target led, n (%)		Ja	23 (38,3)	Ref: Young ASH 2017, oral presentation[4]	
Tidligere behandling, n (%)																	
On demand	16 (26,7)																
Profylaktisk	44 (73,3)																
Median (range) vægt, kg	22,9 (9,5 – 63,0)																
Median (range) antal blødninger i forudgående 24 uger	6,0 (0-155)																
Target led, n (%)																	
Ja	23 (38,3)																
Ref: Young ASH 2017, oral presentation[4]																	
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antallet af blødninger over tid [Baseline til 52 uger] <p>Sekundære effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion i antal blødninger tid sammenlignet med patientens historiske blødningsrate (intrapatient sammenligning med data fra patientens deltagelse i NIS studiet (se) • Karakterisere effekten af op og nedtitrering på både intrapatient og populationsniveau, også baseret på antallet af blødninger over tid • HRQoL for børn i alderen 8-17 år i henhold til Haemo-QoL-Short Form (SF) (patientudfyldt) • Proxy-rapporteret HRQoL og aspekter ved omsorgsgivers byrde ved hjælp af Adapted InhibQoL Including Aspects of Caregiver Burden questionnaire for alle børn (udfyldt af omsorgsgiver) • Vurdere antallet af dage med fravær fra børnehave/skole og indlæggelsesdage <p>Safety parametre</p> <p>Farmakokinetik</p>																
Method of analysis	<p>Den primære analyse udføres 52 uger efter at den sidste patient i den primære population (kohorte A) er blevet inkluderet. Denne kohorte udgøres af alle patienter ≥ 2 år gamle inkluderet før lukningen af inklusion for patienter ≥ 2 år, og anvendes til at definere tidspunktet for den primære analyse.</p> <p>Evaluering af den kliniske effekt af profylaktisk behandling med emicizumab på antallet af blødninger over tid. Denne analyse vil blive udført for hver kohorte og for den samlede population. (NB! Kun data for kohorte A er tilgængelige ifm. denne ansøgning)</p> <p>Sammenligningen mellem effekt af historisk behandling og behandling i studiet for blødninger over tid vil også blive evalueret for patienter som tidligere deltog i NIS BH29768.</p> <p>Alle typer af blødninger vil blive evalueret for hvert af effektmålene.</p> <p>Analysen gennemføres med en negativ binomial model, som tager højde for forskellige opfølgningstid, med antallet af patientens blødninger som funktion af de tid som hver patient forbliver i studiet.</p> <p>Antallet af blødninger vil også blive annualiseret til Annualized Bleeding Rate [(antallet af blødninger i effektperioden/total antal dage i effektperioden) * 365,25]</p> <p>Safety analysen udføres deskriptivt på alle patienter, som har modtaget mindst én dosis emicizumab.</p>																

	Skala scores for Haemo-QoL-Short Form (SF) og Adapted InhibQoL Including Aspects of Caregiver Burden questionnaire vil blive beregnet for hver vurdering, med ændringsscores undersøgt for vurderinger over tid i studiet. Dette vil blive summeret deskriptivt.
Subgroup analyses	n/a.

Tabel 22 (Table A2) væsentlige karakteristika ved Pro-FEIBA (aPCC)

Trial name	Pro-FEIBA (Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors)	
NCT number	NCT00221195	
Objective	At evaluere hvorvidt profylaktisk behandling med aktiveret prothrombin complex koncentrat (FEIBA) vil medføre en signifikant reduktion af antallet af blødninger hos patienter med hæmofili A og vedvarende 'high-responding' inhibitorer.	
Publications – title, author, journal, year	Leissing C, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med; 2011, 365(18): 1684-92 Gringeri A, 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; 2013, 19(5): 736-43	
Study type and design	Prospektivt randomiseret, open-label, overkrydsningsforsøg. Randomisering skete via et central randomiseringscenter. Ingen blinding.	
Follow-up time	Opfølgningstid var 6 måneder i hver af behandlingsgrupperne. Se under intervention. 34 patienter randomiseredes, heraf kunne 26 evalueres per protocol.	
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hæmofili A af enhver sværhedsgrad med en dokumenteret anamnese med højtiter inhibitor (>5 Bethesda Units (BU)); igangværende brug af by-passing agents (PCC, aPCC eller rFVIIa) til behandling af blødninger; ≥ 6 blødning med behov for bypassing behandling inden for de seneste seks måneder <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> Samtidig immuntolerance behandling; klinisk symptomatisk leversygdom, trombocytal < 100,000 	
Intervention	<p>Patienterne randomiseredes til enten 6 måneders behandling med enten</p> <p>AICC (FEIBA) profylakse med en target dosis på 85 Units (U) per kg ±15 % på tre ikke-konsekutive dage hver uge (N=17).</p> <p>Eller</p> <p>AICC (FEIBA) <i>on demand</i> med en target dosis på 85 Units (U) per kg ±15 % ved blødningsepisoder.(N=17)</p> <p>Efter den initiale seks måneders behandlingsperiode var der en tre måneders udvaskningsfase, hvorefter patienterne krydsede over til den modsatte behandling i yderligere seks måneder.</p>	
Baseline characteristics	Karakteristikum	
	Alder, median (år)	28,7 (2,8-67,9)
	Antal < 12 år	6
	Antal 12-21 år	4
	Antal >21 år	16
	Tid siden udvikling af inhibitor (år)	11,2 (0,2-31,7)
Primary and secondary endpoints	Primært effektmål:	

	<p>Signifikant reduktion i blødningshændelser i perioden med profylaktisk behandling sammenlignet med perioden med on demand behandling for patienter, som fuldførte begge behandlingsperioder (per protokol analyse)</p> <p>Sekundære effektmål</p> <p>I per protokolgruppen</p> <p>Reduktion i antallet af blødningsepisoder og target led blødninger (defineret som ≥ 3 hæmartroses i et enkelt led over en seks måneders behandlingsperiode)</p> <p>Behandlingsrelaterede adverse events (TEAE)</p> <p>Relevante blødninger (krævende behandling)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antal ledblødninger • Antal ledblødninger i target led • Antallet af blødninger i andre anatomiske lokationer <p>Ændring i inhibitor titer</p> <p>Forskelle relateret til sekvensen af studiearmene</p> <p>Laboratorie indikatorer for trombogenecitet</p> <p>Total faktor koncentrat forbrugt</p> <p>Farmako-økonomiske parametre</p>
Method of analysis	<p>Data er analyseret for både per protokol og intention to treat populationen.</p> <p>Wilcoxon signed-rank test anvendtes til sammenligning frekvensen af blødninger mellem profylakse og on demand behandlingsperioderne.</p> <p>Mann–Whitney U test anvendtes til at fastlægge effekten af behandlingssekvensen (profylakse først vs. on demand behandling først) på frekvensen af blødningsepisoder.</p> <p>En carry over effekt var defineret som en statistisk signifikant forskel i den profylaktiske effekt mellem de to behandlingssekvens kohorter.</p> <p>I situationer hvor stikprøvestørrelsen var utilstrækkelig til en statistisk test, anvendtes en eksakt test fra Mann-Whitney U test. En tosidet alfa niveau test (type I error rate) på mindre end 0.05 ansås at indikere statistisk signifikans.</p>
Subgroup analyses	n/a

Tabel 23 (Table A2) væsentlige karakteristika ved FEIBA NF (aPCC)

Trial name	FEIBA NF: A Prospective, Open-label, Randomized, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Prophylactic Versus On-Demand Treatment in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor
NCT number	NCT00851721
Objective	Formålet med dette studie var at undersøge effekt sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet ved FEIBA NF profylaktisk behandling sammen lignet med on demand behandling.
Publications – title, author, journal, year	Antunes SV, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors Haemophilia; 2014, 20(1): 65-72 Stasyshyn O 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; 2014, 20(5): 644-50
Study type and design	Fase III randomiseret multicenter open-label to-armet parallelgruppe studie. Centraliseret blokrandomisering stratificeret efter geografi med 1:1 allokering til hver arm.
Follow-up time	Opfølgningstiden var 12 måneder ±14 dage i begge arme (on demand/profylakse)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informeret samtykke • Alder ≥ 4 til ≤ 65 år gammel • Karnofsky performance score på ≥ 60 • Hæmofili A eller B af enhver sværhedsgrad med en dokumenteret anamnese med højtiter inhibitor (> 5 Bethesda unit (BU)) i mindst 12 måneder eller hvis inhibitor titer er ≤ 5 BU, og forsøgspersonen er refraktær med enten øget dosis af både faktor VIII eller Faktor IX påvist ved deltagerens anamnese. • For nærværende i behandling på on demand basis for behandling af blødningsepisoder. • Tilstrækkelig venøs adgang med eller uden centralt venekateter • ≥ 12 blødningsepisoder som kræver behandling med by-passing agents i de seneste 12 måneder, ud fra anamnesen • Kvalificeret til at gennemføre hjemmebehandling og infusionsbehandling • For nærværende i behandling med bypassing agents (activated prothrombin complex concentrate (APCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII (rFVIIa)) til behandling af blødningsepisoder • HCV-, enten ved antistofscreening eller polymerasekædereaktion eller HCV+ med stabil leversygdom • HIV-, eller HIV+ med stabil sygdom og CD4 tal > 200 celler/mm³ ved screening • Fertile kvinder skal vise en negativ serum graviditetstest, og indvillige i at bruge relevant antikonception i hele studiets varighed <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Igangværende immuntolerancebehandling • For nærværende i regelmæssig profylaktisk behandling for at forebygge blødninger. • Klinisk symptomatisk leversygdom (fx biopsiverificeret cirrhose, portal vene hypertension, ascites, prothrombin tid mere end 5 sekunder øvre normal værdi) • Trombocytal < 100,000/ml

	<ul style="list-style-type: none"> • Planlagt elektiv kirurgi i løbet af studiet • Deltageren deltager i andre kliniske forsøg og har fået et forsøgslægemiddel eller device inden for de seneste 30 dage. • Planlagt brug af pegyleret eller non-pegyleret alfa-interferon med eller uden ribavirin for HCV inficerede deltagere eller planlagt brug af proteasehæmmer for HIV inficerede deltagere. Patienter som for nærværende tager disse lægemidler i en 30 dages kur er kan inkluderes. • Kliniks betydende øgning i D-dimer niveau fra historiske baseline og/eller associeret med kronisk leversygdom eller evident trombotisk event. • Kendt hypersensitivitet til anti-inhibitor coagulant complexes (AICCs) • Igangværende behandling med systemiske immunmodulerende medicin • Anamnese med trombotiske hændelser: akut myokardieinfarkt, dyb venetrombose, eller lungeemboli • Diagnosen fremskreden aterosklerose, maligne eller andre sygdomme som kan øge deltagerens risiko for tromboemboliske komplikationer • Klinisk betydende medicinsk, psykiatrisk, kognitiv sygdom, eller brug af narkotika eller alkohol som efter investigators opfattelse kan influere på deltagerens sikkerhed eller compliance. 																																																																											
Intervention	<p>Profylaktisk Faktor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA NF) 85±15 IU/kg hver anden dag (N=17)</p> <p>Vs.</p> <p>On demand Faktor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA NF), doseret efter investigators vurdering</p>																																																																											
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">N (%) af behandlede forsøgspersoner</th> </tr> <tr> <th>Alle (N=36)</th> <th>On demand (N=19)</th> <th>Profylakse (N=17)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alder</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥7 og <12 år</td> <td>5 (13.9)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>3 (17.6)</td> </tr> <tr> <td>≥12 og <16 år</td> <td>4 (11.1)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>2 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>≥16 år</td> <td>27 (75.0)</td> <td>15 (78.9)</td> <td>12 (70.6)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hvid</td> <td>29 (80.6)</td> <td>14 (73.7)</td> <td>15 (88.2)</td> </tr> <tr> <td>Asiat</td> <td>3 (8.3)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>1 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>Sort eller african-american</td> <td>2 (5.6)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>Anden</td> <td>2 (5.6)</td> <td>1 (5.3)</td> <td>1 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>Etnicitet</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non-hispanic eller non-latino</td> <td>32 (88.9)</td> <td>17 (89.5)</td> <td>15 (88.2)</td> </tr> <tr> <td>Hispanic eller Latino</td> <td>4 (11.1)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>2 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>Hæmofili type</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hæmofili A</td> <td>33 (91.7)</td> <td>17 (89.5)</td> <td>16 (94.1)</td> </tr> <tr> <td>Hæmofili B</td> <td>3 (8.3)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>1 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>Sværhedsgrad af hæmofili</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Moderat</td> <td>3 (8.3)</td> <td>2 (10.5)</td> <td>1 (5.9)</td> </tr> </tbody> </table>		N (%) af behandlede forsøgspersoner			Alle (N=36)	On demand (N=19)	Profylakse (N=17)	Alder				≥7 og <12 år	5 (13.9)	2 (10.5)	3 (17.6)	≥12 og <16 år	4 (11.1)	2 (10.5)	2 (11.8)	≥16 år	27 (75.0)	15 (78.9)	12 (70.6)	Race				Hvid	29 (80.6)	14 (73.7)	15 (88.2)	Asiat	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	Sort eller african-american	2 (5.6)	2 (10.5)	0 (0.0)	Anden	2 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.9)	Etnicitet				Non-hispanic eller non-latino	32 (88.9)	17 (89.5)	15 (88.2)	Hispanic eller Latino	4 (11.1)	2 (10.5)	2 (11.8)	Hæmofili type				Hæmofili A	33 (91.7)	17 (89.5)	16 (94.1)	Hæmofili B	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	Sværhedsgrad af hæmofili				Moderat	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.9)
	N (%) af behandlede forsøgspersoner																																																																											
	Alle (N=36)	On demand (N=19)	Profylakse (N=17)																																																																									
Alder																																																																												
≥7 og <12 år	5 (13.9)	2 (10.5)	3 (17.6)																																																																									
≥12 og <16 år	4 (11.1)	2 (10.5)	2 (11.8)																																																																									
≥16 år	27 (75.0)	15 (78.9)	12 (70.6)																																																																									
Race																																																																												
Hvid	29 (80.6)	14 (73.7)	15 (88.2)																																																																									
Asiat	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.9)																																																																									
Sort eller african-american	2 (5.6)	2 (10.5)	0 (0.0)																																																																									
Anden	2 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.9)																																																																									
Etnicitet																																																																												
Non-hispanic eller non-latino	32 (88.9)	17 (89.5)	15 (88.2)																																																																									
Hispanic eller Latino	4 (11.1)	2 (10.5)	2 (11.8)																																																																									
Hæmofili type																																																																												
Hæmofili A	33 (91.7)	17 (89.5)	16 (94.1)																																																																									
Hæmofili B	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.9)																																																																									
Sværhedsgrad af hæmofili																																																																												
Moderat	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.9)																																																																									

	<p>Svær 33 (91.7) 17 (89.5) 16 (94.1)</p> <p>Antal target led</p> <p>0 9 (25.0) 5 (26.3) 4 (23.5)</p> <p>1 14 (38.9) 8 (42.1) 6 (35.3)</p> <p>2-3 8 (22.2) 4 (21.1) 4 (23.5)</p> <p>≥4 5 (13.9) 2 (10.5) 3 (17.6)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primært effektmål</p> <p>Reduktion i annualiseret blødningsrate (ABR) hos patienter i profylaktisk behandling sammenlignet med on demand behandling over en periode på 12 måneder ±14 dage. ABR beregnet som [(antal blødningsepisoder/observeret antal behandlingsdage)*365,25].</p> <p>Sekundære effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antal blødningsepisoder i led - target led (dvs ankler, knæ, albue og hofte med ≥4 blødninger i løbet af 6 måneder) og andre anatomiske lokationer, - Fremkomst af ny target led - Smerte (VAS), ledbevægelighed (range of motion) og hæmostatisk effekt - Samlet forbrug af FEIBA og antallet af infusioner nødvendige for at behandle en blødningsepisode - Farmakøkonomi - Livskvalitet ((EQ-5D, Haem-A-QoL, Haemo-QoL),) - Sikkerhed og tolerabilitet <p>Samtlige 42 sekundære effektmål er beskrevet på clinicaltrials.gov.</p>
Method of analysis	<p>Effektanalyse udførtes med to analysesæt: intention to treat, som omfattede alle randomiserede deltagere (anvendt til primær analyse); per protokol analyse, som inkluderede alle forsøgsdeltagere som gennemførte behandlingsperioden med mere ≥80 % adhærence til dosis og doseringshyppighed.</p> <p>ABR blev transformeret ved hjælp af kvadratroden af antallet af observerede blødningsepisoder ($X = \text{blødninger per år}$), $X' = \sqrt{X + 0.5}$ for at stabilisere variansen og tilpasse stikprøvens distribution med antagelsen om normalitet, til brug ved t-test.</p> <p>Forskellen i gennemsnitligtransformeret ABR anvendtes til at udføre de statistiske tests og til at genere p-værdier (two-sample, to-sidet t-test med et signifikansniveau på 5%).</p> <p>Til yderligere vurdering af forskellen i ABR mellem behandlingsregimer anvendtes en negativ binomial mixed model til at evaluere antallet af blødningsepisoder som den afhængige variabel og behandlingsregime som den uafhængige. Gentagen effekt over tid blev inkluderet da hver forsøgsperson bidrog med multiple observationer over perioden.</p> <p>Sekundære effektmål blev for hovedpartens vedkommende deskriptivt sammenlignet mellem grupperne for alle forsøgspersoner med mindst en behandlet blødningsepisode.</p> <p>Tillige blev HRQoL, generelle smertemål og farmakøkonomi deskriptivt sammenlignet mellem grupperne for alle randomiserede forsøgspersoner med tilgængelige målinger.</p> <p>Sikkerhedsevaluering blev sammenlignet deskriptivt for alle forsøgspersoner, som modtog mindst en infusion med FEIBA NF.</p>
Subgroup analyses	n/a

7.2 Appendiks – Tromboemboliske hændelser – detaljeret analyse

Nedenstående gennemgang er baseret på EPAR s. 102ff samt produktresuméet for emicizumab. [10, 11]

Incidensen af tromboemboliske hændelser og trombotisk mikroangiopati i udviklingsprogrammet for emicizumab var 1,4 % for hver type af event, dvs. 2 af 141 patienter med tromboembolisk event og 2 af 141 med trombotisk mikroangiopati.

Alle fire tilfælde observeredes i studiet BH29884 (HAVEN I) og alle fire patienter havde en umiddelbart forudgående eksponering for aPCC (FEIBA) samtidig med behandling med emicizumab.

Samlet set var disse hændelser associeret med den kumulative dosis af aPCC, som var betydeligt højere end hos flertallet af patienter i studiet. Afklaring af den trombotiske mikroangiopati sås inden for 1 uge efter seponering af aPCC.

Patienter, som oplevede tromboemboliske hændelser med behandling med emicizumab seponeret, kom sig, selv om emicizumab stadig var i kroppen grundet lægemidlets lange halveringstid.

Den tromboemboliske hændelse (hudnekrose) blev også bekræftet som værende ophørt på tidspunktet for det andet data cut-off, men havde dog længere varighed end de øvrige tromboemboliske hændelser.

Der blev ikke rapporteret trombotiske mikroangiopatiske hændelser hos patienter, som fik rFVIIa (NovoSeven) alene samtidig med emicizumab.

En interaktion mellem behandling med aPCC og samtidig emicizumab, som udløsende faktor for disse hændelser, blev derfor mistænkt og en række mere detaljerede undersøgelser blev derfor iværksat.

Den patofysiologiske mekanisme for denne lægemiddel-lægemiddelinteraktion er ikke fuldt oplyst. En mulig forklaring kan findes i EPAR (p.103-104).

Aggregeret analyse

Indledningsvis gennemførtes en aggregeret analyse på individuel administration af aPCC (behandlingsevent) i studie BH29884 alene. De første syv dages eksponering for emicizumab samt data i sikkerhedsopfølgingsperioden (30 dage efter seponering af profylakse med emicizumab) ekskluderedes i denne analyse grundt den lave koncentration af emicizumab på disse tidspunkter.

Formålet med analysen var at undersøge om den kumulerede dosis af aPCC per behandlingsevent havde en sammenhæng med fremkomsten af disse uønskede hændelser.

Ud fra denne analyse var der 18 patienter som oplevede i alt 65 behandlingsevents ved brugen af aPCC.

Alle 4 tilfælde af tromboemboli og trombotisk mikroangiopati havde en sammenhæng med høje kumulative doser af aPCC (dvs. < 200 E/kg). Det bemærkes, at to af patienterne som oplevede tromboemboli eller trombotisk mikroangiopati, havde haft tidligere behandlingsevent(s) med kumulative doser af aPCC <100E/kg, hvor der ikke fandtes sammenhæng med tromboemboli eller trombotisk mikroangiopati.

Demografisk baggrund

For yderligere at vurdere om trombotisk mikroangiopati og tromboemboli kunne henføres til behandling med aPCC fremfor patientkarakteristika, vurderedes også baseline demografi og sygdomskarakteristika (hæmofilianamnese, general anamnese samt blødningshændelser inden for de seneste 24 uger forud for inklusion i studiet). Der blev ikke identificeret relevante forskelle i baseline demografi.

Supplerende analyser

Kategoriske analyser vurderede den gennemsnitlige eksponering for aPCC over 24 timer samt den samlede varighed af aPCC behandlingsevents, samt fordelingen af de kumulative doser ifm. disse behandlingsevents. Endvidere sammenlignedes behandlingsevents med en enkelt dosis af aPCC med behandlingsevents med flere doser af aPCC.

Af de 65 behandlingsevents med aPCC, havde syv (7) en gennemsnitlig 24-timers dosis af aPCC på ≥ 100 U/kg og varede over flere 24-timers perioder. Fire af disse 7 behandlingsevents var associeret med tromboemboliske og trombotisk mikroangiopatiske hændelser. Alle behandlingsevents, som var associeret med tromboemboliske og trombotisk mikroangiopatiske hændelser, udgjordes af multiple doser af aPCC. Efterfølgende vurderedes den kumulerede dosis af aPCC inden for 24-timers perioden (24 timers interval begyndte med hver dosis af aPCC og omfattede alle behandlinger administreret inden for de næste 24 timer; en behandling kunne således indgå i mere end én 24-timers periode). Alle hændelser af tromboemboli og trombotisk mikroangiopati var associeret med mindst et tilfælde af, at den kumulerede dosis af aPCC var ≥ 100 U/kg inden for et 24-timers interval i løbet af den tidsmæssigt sammenfaldende behandlingsevent.

Analyser af data for rFVIIa (NovoSeven)

Tilsvarende analyser gennemførtes for behandlingsevents med rFVIIa (NovoSeven), som viste at ingen behandlingsevent, hvor rFVIIa blev administreret alene havde nogen sammenhæng med tromboemboliske eller trombotisk mikroangiopatiske hændelser. Det bemærkes, at 1 patient fik behandlet en blødning med rFVIIa forud for diagnosen af trombotisk mikroangiopati og modtog 3 yderligere behandlinger med rFVIIa i løbet af den uønskede hændelse. Patienten trombotiske mikroangiopati svandt, mens patienten modtog rFVIIa.

Efter den initiale data cut-off i 2016 oplevede yderligere en patient et tilfælde af trombotisk mikroangiopati. Denne patient modtog kumuleret aPCC doser >100 U/kg over 24 timer på samme måde som de øvrige patienter som udviklede tromboemboliske eller trombotisk mikroangiopatiske hændelser. Mens denne patient også havde fået behandling med rFVIIa forud for den trombotiske mikroangiopati, blev behandlingen med aPCC indledt 3 dage efter behandlingen med rFVIIa og umiddelbart forud for diagnosen trombotisk mikroangiopati.

Data efter implementering af protokolamendment

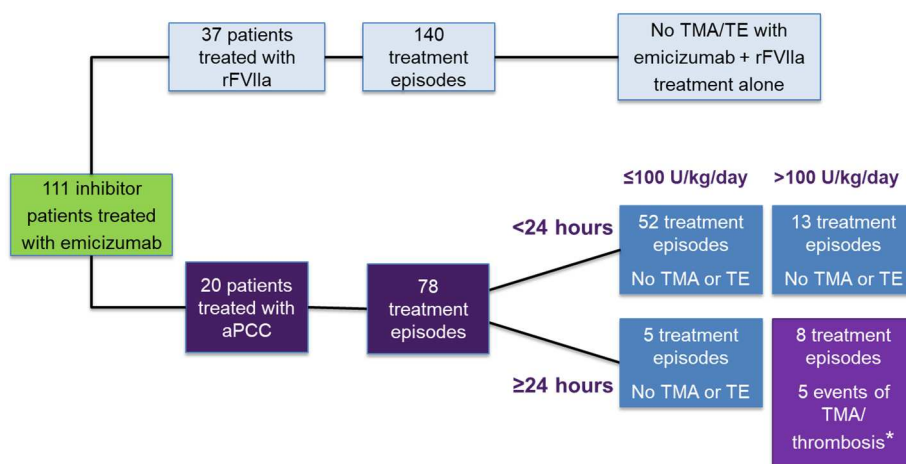
Efter de første tilfælde af tromboemboli og trombotisk mikroangiopati blev implementeredes et protokolamendment med risikominimeringsprocedurer, herunder detaljeret vejledning om anvendelsen af aPCC. Efter implementeringen af dette amendment sås ingen yderligere tilfælde af tromboemboli eller trombotisk mikroangiopati.

Sammenfatning

Samlet set viste den aggregerede analyse af behandlingsevents, at en høj dosis af aPCC administreret samtidig med emicizumab var associeret med en øget risiko for udvikling af tromboemboliske og trombotisk mikroangiopatiske hændelser. Helt specifikt modtog alle patienter, som udviklede tromboemboli eller trombotisk mikroangiopati, doser af aPCC på mere end 100 U/kg over 24 timer, mens ingen patienter, som modtog doser af aPCC på mindre end 100 U/kg i løbet af 24 timer (eller rFVIIa alene i nogen dosis eller varighed), udviklede tromboemboliske eller trombotisk mikroangiopatiske hændelser.

Den berørte patientgruppe (patienter i behandling med høj dosis aPCC i længere tid) er illustreret med den lille firkant i nedre højre hjørne i nedenstående figur.

Figur 2 Forekomst af tromboemboliske hændelser



Produktresuméets anvisninger om samtidig anvendelse af emicizumab og aPCC

Der er i produktresuméet for emicizumab indarbejdet en detaljeret beskrivelse af hvorledes man imødegår denne lægemiddel-lægemiddel interaktion, udløst af samtidig behandling med aPCC. Dette gengives fra produktresuméet.[10]

Trombotisk mikroangiopati (TMA) forbundet med Hemlibra og aPCC

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati (TMA) blev indberettet i et klinisk studie blandt patienter, der var i profylaktisk behandling med Hemlibra, når der i gennemsnit blev givet en samlet mængde aPCC på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mere (se pkt. 4.8). Behandlingen af disse tilfælde af TMA omfattede understøttende behandling med eller uden plasmaferese og hæmodialyse. Inden for en uge efter seponering af aPCC og afbrudt behandling med Hemlibra var der tegn på bedring. Denne hastige forbedring er anderledes end det kliniske forløb for atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom, og klassiske tilfælde af TMA, som f.eks. trombotisk trombocytopenisk purpura (se pkt. 4.8). En patient genoptog behandlingen med Hemlibra efter resolution af TMA og blev derefter fortsat behandlet sikkert med Hemlibra.

Patienter i profylaktisk behandling med Hemlibra skal monitoreres for udvikling af TMA, hvis der gives aPCC. Opstår der kliniske symptomer og/eller laboratoriefund svarende til TMA, skal lægen straks seponere aPCC og afbryde behandlingen med Hemlibra og igangsætte klinisk indiceret behandling. Læge og patient/omsorgsperson skal i hvert enkelt tilfælde afveje fordele og risici ved at genoptage profylakse med Hemlibra, når TMA er fuldstændig svunden. Hvis der er indikation for at anvende lægemidler med bypassing aktivitet hos en patient i profylaktisk behandling med Hemlibra, henvises der til nedenstående vejledning for brug af lægemidler med bypassing aktivitet.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der er i høj risiko for TMA (fx patienter som tidligere har haft TMA eller som har en familær risiko for TMA), og de patienter, der samtidig får medicin, kendt som en risikofaktor for udviklingen af TMA (fx ciclosporin, quinin, tacrolimus).

Tromboemboli forbundet med Hemlibra og aPCC

Alvorlige trombotiske hændelser blev indberettet i et klinisk studie med patienter i profylaktisk behandling med Hemlibra, når der i gennemsnit blev givet en samlet mængde aPCC på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mere (se pkt. 4.8). Ingen af disse tilfælde krævede antikoagulationsbehandling. Efter seponering af aPCC og afbrydelse af Hemlibra var der tegn på bedring eller resolution inden for en måned (se pkt. 4.8). En patient genoptog Hemlibra behandlingen efter resolution af trombotisk hændelse og blev fortsat behandlet sikkert. [10].

Patienter i profylaktisk behandling med Hemlibra skal monitoreres for udvikling af tromboembolier, når der gives aPCC. Opstår der kliniske symptomer, laboratoriefund eller billeddiagnostiske tegn på trombotiske hændelser, skal lægen straks seponere aPCC og afbryde behandlingen med Hemlibra og behandle patienten som klinisk indiceret. Når den trombotiske hændelse er helt forsvundet, skal læge og patient/omsorgsperson, i hvert enkelt tilfælde afveje fordele og risici ved at genoptage profylaktisk behandling med Hemlibra. Hvis der er indikation for at anvende et lægemiddel med bypassing aktivitet hos en patient, der er i profylaktisk behandling med Hemlibra, henvises der til nedenstående vejledning for brug af lægemidler med bypassing aktivitet. [10]

Vejledning i brug af lægemidler med bypassing aktivitet til patienter i profylaktisk behandling med Hemlibra

Behandling med lægemidler med bypassing aktivitet skal seponeres dagen før behandling med Hemlibra påbegyndes. [10]

Lægen skal nøje informere alle patienter og/eller deres omsorgsperson om, præcist hvilken dosis og med hvilken hyppighed lægemidler med bypassing aktivitet må bruges, hvis dette bliver nødvendigt under den profylaktiske behandling med Hemlibra. [10]

Hemlibra øger patientens koagulationspotentiale, og derfor kan den nødvendige dosis af et lægemiddel med bypassing aktivitet være lavere end den, man ville anvende uden Hemlibra-profylakse. Dosis og varighed af behandlingen med et lægemiddel med bypassing aktivitet vil afhænge af, hvor og hvor meget patienten bløder og af patientens kliniske tilstand. Brug af aPCC bør undgås, med mindre der ikke er andre behandlingsmuligheder/-alternativer. Hvis aPCC er indiceret hos en patient i profylaktisk behandling med Hemlibra, bør startdosis ikke overstige 50 E/kg og laboratoriemonitorering anbefales (inklusive men ikke begrænset til nyrerne, blodplader og evaluering af trombose). Kan blødningen ikke kontrolleres med en startdosis af aPCC på op til 50 E/kg, skal yderligere aPCC-doser gives under lægelig vejledning eller supervision, under hensyntagen til laboratorieovervågning til diagnosticering af TMA eller tromboembolisme og verificering af blødninger forud for gentagen dosering. Den totale dosis af aPCC må ikke overstige 100 E/kg i de første 24 timer af behandlingen. Overvejer man at give mere aPCC end højst 100 E/kg i de første 24 timer, skal den behandlende læge nøje veje risikoen for TMA og tromboembolisme op imod risikoen for blødning.

I de kliniske studier så man ingen tilfælde af TMA eller trombotiske hændelser i forbindelse med brug af rFVIIa alene hos patienter i profylakse med Hemlibra.

Vejledningen for brug af lægemidler med bypassing aktivitet bør følges i mindst seks måneder efter ophør med Hemlibra-profylakse.

Sammenfatning

Forekomsten af tromboemboli og trombotisk mikroangiopati er forårsaget af en lægemiddel-lægemiddel interaktion udløst af samtidig indgivelse af aPCC (Feiba) i store doser over længere perioder. [11]

Risikoen for disse interaktioner kan minimeres ved at følge den detaljerede vejledning for anvendelsen af aPCC samtidig med emicizumab, som kan findes i produktresuméets afsnit 4.4. [10, 11]

7.3 Appendiks

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.4 Appendiks - Litteratursøgning

Tabel 24 litteratursøgning – inklusions- og eksklusionskriterier

<p>Databases and search terms (<i>Databaser og søgetermer/søgestreng</i>)</p>	<p><u>Search in MEDLINE via PubMed</u></p> <p>#27 Search (((((((("hemophilia a"[MeSH Terms]) OR (((("hemophilia a"[Title/Abstract]) OR "hemophilia type a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia type a"[Title/Abstract])) OR (((("factor viii"[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract])) AND (((deficient[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficiencies[Title/Abstract]))) AND (((((inhibitor[Title/Abstract]) OR inhibitors[Title/Abstract]) OR alloantibody[Title/Abstract]) OR alloantibodies[Title/Abstract])) OR (((((inhibitory[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract]) OR "factor viii"[Title/Abstract])) AND ((antibody[Title/Abstract]) OR antibodies[Title/Abstract]))) AND (((((((("emicizumab"[Supplementary Concept]) OR ((hemlibra*[Title/Abstract]) OR emicizumab*[Title/Abstract]) OR ACE910[Title/Abstract])) OR (((("bypassing agent"[Title/Abstract]) OR "bypassing agent"[Title/Abstract]) OR "bypassing agents"[Title/Abstract]) OR "by-passing agents"[Title/Abstract])) OR anti-inhibitor coagulant complex[Supplementary Concept]) OR (((("anti-inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract]) OR ("anti inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract]) OR "anti inhibitory coagulant complex"[Title/Abstract])) OR "aicc"[Title/Abstract])) OR ((activated prothrombin complex concentrate[Title/Abstract]) OR APCC[Title/Abstract])) OR FEIBA[Text Word]) OR ((factor eight inhibitor bypassing activity[Title/Abstract]) OR factor eight inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])) OR ((factor VIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract]) OR factor VIII inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])) OR ((FVIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract]) OR FVIII inhibitor by-passing activity[Title])) Filters: Publication date from 1993/01/01 to 2018/03/31</p> <p>#26 Search (((((((("hemophilia a"[MeSH Terms]) OR (((("hemophilia a"[Title/Abstract]) OR "hemophilia type a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia type a"[Title/Abstract])) OR (((("factor viii"[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract])) AND (((deficient[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficiencies[Title/Abstract]))) AND (((((inhibitor[Title/Abstract]) OR inhibitors[Title/Abstract]) OR alloantibody[Title/Abstract]) OR alloantibodies[Title/Abstract])) OR (((((inhibitory[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract]) OR "factor viii"[Title/Abstract])) AND ((antibody[Title/Abstract]) OR antibodies[Title/Abstract]))) AND (((((((("emicizumab"[Supplementary Concept]) OR ((hemlibra*[Title/Abstract]) OR emicizumab*[Title/Abstract]) OR ACE910[Title/Abstract])) OR (((("bypassing agent"[Title/Abstract]) OR "bypassing agent"[Title/Abstract]) OR "bypassing agents"[Title/Abstract]) OR "by-passing agents"[Title/Abstract])) OR anti-inhibitor coagulant</p>
---	--

	<p>complex[Supplementary Concept]) OR (("anti-inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract] OR ("anti inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract] OR "anti inhibitory coagulant complex"[Title/Abstract])) OR "aicc"[Title/Abstract])) OR ((activated prothrombin complex concentrate[Title/Abstract] OR APCC[Title/Abstract])) OR FEIBA[Text Word]) OR ((factor eight inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR factor eight inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])) OR ((factor VIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR factor VIII inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])) OR ((FVIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR FVIII inhibitor by-passing activity[Title]))</p> <p>#25 Search (((((((("emicizumab"[Supplementary Concept]) OR ((hemlibra*[Title/Abstract] OR emicizumab*[Title/Abstract]) OR ACE910[Title/Abstract])) OR (((("bypassing agent"[Title/Abstract] OR "bypassing agent"[Title/Abstract] OR "bypassing agents"[Title/Abstract] OR "by-passing agents"[Title/Abstract])) OR anti-inhibitor coagulant complex[Supplementary Concept]) OR (("anti-inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract] OR ("anti inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract] OR "anti inhibitory coagulant complex"[Title/Abstract])) OR "aicc"[Title/Abstract])) OR ((activated prothrombin complex concentrate[Title/Abstract] OR APCC[Title/Abstract])) OR FEIBA[Text Word]) OR ((factor eight inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR factor eight inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])) OR ((factor VIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR factor VIII inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])) OR ((FVIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR FVIII inhibitor by-passing activity[Title]))</p> <p>#24 Search (FVIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR FVIII inhibitor by-passing activity[Title])</p> <p>#23 Search (factor VIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR factor VIII inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])</p> <p>#22 Search (factor eight inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR factor eight inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])</p> <p>#21 Search "feiba"</p> <p>#20 Search FEIBA[Text Word]</p> <p>#19 Search (activated prothrombin complex concentrate[Title/Abstract] OR APCC[Title/Abstract])</p>
--	---

	<p>#18 Search (("anti-inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract]) OR (("anti inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract] OR "anti inhibitory coagulant complex"[Title/Abstract])) OR "aicc"[Title/Abstract])</p> <p>#17 Search anti-inhibitor coagulant complex[Supplementary Concept]</p> <p>#16 Search (((("bypassing agent"[Title/Abstract]) OR "by-passing agent"[Title/Abstract]) OR "bypassing agents"[Title/Abstract]) OR "bypassing agents"[Title/Abstract])</p> <p>#15 Search ((hemlibra*[Title/Abstract]) OR emicizumab*[Title/Abstract]) OR ACE910[Title/Abstract]</p> <p>#14 Search "emicizumab"[Supplementary Concept]</p> <p>#13 Search (((("hemophilia a"[MeSH Terms]) OR (((("hemophilia a"[Title/Abstract]) OR "hemophilia type a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia type a"[Title/Abstract]))) OR (((("factor viii"[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract])) AND (((deficient[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficiencies[Title/Abstract]))) AND ((((((inhibitor[Title/Abstract]) OR inhibitors[Title/Abstract]) OR alloantibody[Title/Abstract]) OR alloantibodies[Title/Abstract])) OR (((((inhibitory[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract]) OR "factor viii"[Title/Abstract])) AND ((antibody[Title/Abstract]) OR antibodies[Title/Abstract])))</p> <p>#12 Search ((((((inhibitor[Title/Abstract]) OR inhibitors[Title/Abstract]) OR alloantibody[Title/Abstract]) OR alloantibodies[Title/Abstract])) OR (((((inhibitory[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract]) OR "factor viii"[Title/Abstract])) AND ((antibody[Title/Abstract]) OR antibodies[Title/Abstract])))</p> <p>#11 Search (((((inhibitory[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract]) OR "factor viii"[Title/Abstract])) AND ((antibody[Title/Abstract]) OR antibodies[Title/Abstract]))</p> <p>#10 Search (antibody[Title/Abstract]) OR antibodies[Title/Abstract]</p> <p>#9 Search ((inhibitory[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract]) OR "factor viii"[Title/Abstract]</p> <p>#8 Search (((inhibitor[Title/Abstract]) OR inhibitors[Title/Abstract]) OR alloantibody[Title/Abstract]) OR alloantibodies[Title/Abstract]</p>
--	---

	<p>#6 Search (("hemophilia a"[MeSH Terms]) OR (((("hemophilia a"[Title/Abstract]) OR "hemophilia type a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia type a"[Title/Abstract])) OR (((("factor viii"[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract])) AND (((deficient[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficiencies[Title/Abstract]))</p> <p>#5 Search (((("factor viii"[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract])) AND (((deficient[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficiencies[Title/Abstract]))</p> <p>#4 Search ((deficient[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficiencies[Title/Abstract]</p> <p>#3 Search ("factor viii"[Title/Abstract]) OR FVIII[Title/Abstract]</p> <p>#2 Search (((("hemophilia a"[Title/Abstract]) OR "hemophilia type a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia type a"[Title/Abstract])</p> <p>#1 Search "hemophilia a"[MeSH Terms]</p> <p><u>Enkelte søgestreng til PubMed</u></p> <p>((("hemophilia a"[MeSH Terms] OR (((("hemophilia a"[Title/Abstract] OR "hemophilia type a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia a"[Title/Abstract]) OR "haemophilia type a"[Title/Abstract])) OR ((("factor viii"[Title/Abstract] OR FVIII[Title/Abstract]) AND ((deficient[Title/Abstract] OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficiencies[Title/Abstract]))) AND (((inhibitor[Title/Abstract] OR inhibitors[Title/Abstract]) OR alloantibody[Title/Abstract]) OR alloantibodies[Title/Abstract]) OR (((inhibitory[Title/Abstract] OR FVIII[Title/Abstract]) OR "factor viii"[Title/Abstract]) AND (antibody[Title/Abstract] OR antibodies[Title/Abstract]))) AND (((((((("emicizumab"[Supplementary Concept] OR ((hemlibra[Title/Abstract] OR hemlibra's[Title/Abstract]) OR (emicizumab[Title/Abstract] OR emicizumab's[Title/Abstract])) OR ACE910[Title/Abstract])) OR (((("bypassing agent"[Title/Abstract] OR "bypassing agent"[Title/Abstract]) OR "bypassing agents"[Title/Abstract]) OR "by-passing agents"[Title/Abstract])) OR "anti-inhibitor coagulant complex"[Supplementary Concept]) OR ("anti-inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract] OR ("anti inhibitor coagulant complex"[Title/Abstract] OR "anti inhibitory coagulant complex"[All Fields]) AND Title/Abstract[All Fields])) OR "aicc"[Title/Abstract])) OR (activated prothrombin complex concentrate[Title/Abstract] OR APCC[Title/Abstract])) OR FEIBA[Text Word]) OR (factor eight inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR ((("factor viii"[MeSH Terms] OR</p>
--	---

("factor"[All Fields] AND "viii"[All Fields]) OR "factor viii"[All Fields] OR ("factor"[All Fields] AND "eight"[All Fields]) OR "factor eight"[All Fields] AND inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])) OR (factor VIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR ("factor viii"[MeSH Terms] OR ("factor"[All Fields] AND "viii"[All Fields]) OR "factor viii"[All Fields]) AND inhibitor by-passing activity[Title/Abstract])) OR (FVIII inhibitor bypassing activity[Title/Abstract] OR (FVIII[All Fields] AND inhibitor by-passing activity[Title])) AND ("1993/01/01"[PDAT] : "2018/03/31"[PDAT])

HITS: 497

Søgning i CENTRAL via Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
- #2 "hemophilia A":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 "haemophilia A":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 hemophilia type A:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 haemophilia type a:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5

- #7 "Factor VIII":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 FVIII:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 #7 or #8

- #10 deficient:ti,ab,kw or deficiency:ti,ab,kw or deficiencies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #11 #9 and #10

- #12 #6 or #11

- #13 inhibitor:ti,ab,kw or inhibitors:ti,ab,kw or alloantibody:ti,ab,kw or alloantibodies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 inhibitory:ti,ab,kw or FVIII:ti,ab,kw or factor VIII:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #15 antibody:ti,ab,kw or antibodies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #16 #13 or #14 and #15
- #17 #12 and #16

- #18 hemlibra:ti,ab,kw or emicizumab:ti,ab,kw or ACE910:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

	<p>#19 bypassing agent:ti,ab,kw or by-passing agent:ti,ab,kw or bypassing agents:ti,ab,kw or by-passing agents:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#20 anti-inhibitor coagulant complex:ti,ab,kw or anti inhibitor coagulant complex:ti,ab,kw or anti inhibitory coagulant complex:ti,ab,kw or AICC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#21 activated prothrombin complex concentrate:ti,ab,kw or APCC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#22 FEIBA (Word variations have been searched)</p> <p>#23 factor VIII inhibitor bypassing activity:ti,ab,kw or factor VIII inhibitor by-passing activity:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#24 FVIII inhibitor bypassing activity:ti,ab,kw or FVIII inhibitor by-passing activity:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#25 #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24</p> <p>#26 #17 and #25 Publication Year from 1993 to 2018</p> <p>HITS: 55</p> <p>HITS - hand searching: 3</p>
Date of search (<i>Dato for søgning</i>)	<p>Cochrane was searched the 25 March 2018</p> <p>MEDLINE/PubMed was searched 24 March 2018</p>
Methods for literature selection (<i>Metode for litteraturselektion</i>)	<p>Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.</p>
PRISMA flow diagram for literature selection (<i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i>)	<p>See below</p>

References excluded based on full text				
Author	Year	Title	Journal	Reason for not including
Scott, L. J. and Kim, E. S.	2018	Emicizumab-kxwh: First Global Approval	Drugs (2018) 78: 269	Design: Review
Yoneyama, K., Schmitt, C., Kotani, N., Levy, G. G., Kasai, R., Iida, S. et al.	2017	A Pharmacometric Approach to Substitute for a Conventional Dose-Finding Study in Rare Diseases: Example of Phase III Dose Selection for Emicizumab in Hemophilia A	Clin Pharmacokinet	Outcome: Dose finding study

Wada, H., Matsumoto, T. and Katayama, N.	2017	Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors	N Engl J Med 2017; 377:2193-2194	Design: Letter/Comment
Shima, M., Hanabusa, H., Taki, M., Matsushita, T., Sato, T., Fukutake, K. et al.	2017	Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors	Blood Advances, 1(22), 1891-1899.	Design: Phase I/II
Shima, M.	2017	Emicizumab prophylaxis overcomes factor VIII inhibitors in Hemophilia A	J Pediatr. 2017 Nov;190:287-290	Design: Abstract. Original full text article included
Oldenburg, J. and Levy, G. G.	2017	Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors	N Engl J Med 2017; 377:2194-2195	Design: Letter to the editor
Noguchi- Sasaki, M., Soeda, T., Ueyama, A., Muto, A., Kitamura, H., Kitazawa, T. et al.	2017	Anti-factor IXa/X bispecific antibody emicizumab (ACE910) does not interfere with antithrombin or TFPI activity	Abstracts of the 57th Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology, 27- 29 March 2017, Brighton, UK; 176:121-122	Biosamples: Enzymatic assays
Nogami, K., Taki, M., Matsushita, T., Sato, T., Fukutake, K., Kasai, R. et al.	2017	Updated results of a long-term phase 1/2 study of emicizumab (ACE910) in haemophilia A patients	Abstracts of the 57th Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology, 27- 29 March 2017, Brighton, UK;176:112	Design: Phase I/II
Mahlangu, J., Oldenburg, J., Callaghan, M., Shima, M., Santagostin o, E., Trask, P. et al.	2017	Health status, health-related quality of life and work/school attendance in patients with haemophilia a with inhibitors: a prospective, multicenter, non-interventional study (NIS)	Haemophilia. 2017 Feb;23 Suppl 2:84	Intervention: No intervention, abstract of a NIS
Furukawa, S., Nogami, K., Ogiwara, K., Yada, K. and Shima, M.	2017	Successful prophylaxis using activated prothrombin complex concentrates (aPCC) in a severe haemophilia A patient with inhibitor previously unresponsive to on-demand daily infusions of aPCC	Haemophilia 2017;23(5): e481- e484	Design: Case report

Escuriola-Ettingshausen, C., Windyga, J., Holme, P. A., Hermans, C., Negrier, C., Cid, A. R. et al.	2017	Real world bleeding frequency in patients with inhibitors on prophylaxis with FEIBA: first data read-out of FEIBA global outcome study (FEIBA GO)	Haemophilia. 2017 Feb;23 Suppl 2:31-32	Design: Conference abstract, unplanned interim data, ongoing study, observational study, NIS
Aledort, L. M. and Ewenstein, B. M.	2017	Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors	N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2193	Design: Letter/Comment
Tangada, S., Novack, A., Doralt, J., Sharon, D. and Bajwa, N.	2016	Examination of reduced volume APCC (activated prothrombin complex concentrate-(FEIBA) for accelerated infusion in adult hemophilia A or B patients with inhibitors	Haemophilia (2016), 22 (Suppl. 4),55	Outcome: Abstract of future study, no patients included
Noguchi-Sasaki, M., Soeda, T., Ueyama, A., Muto, A., Kitamura, H., Kitazawa, T. et al.	2016	Anti-factor IXa/X bispecific antibody emicizumab (ACE910) does not interfere with antithrombin or TFPI activity	Haemophilia (2016), 22 (Suppl. 4), 77-78	Biosamples: Enzymatic assays
Negrier, C., Voisin, S., Baghaei, F., Numerof, R., Novack, A., Doralt, J. E. et al.	2016	Global Post-Authorization Safety Surveillance Study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate)	Blood Coagul Fibrinolysis. 2016 Jul;27(5):551-6.	Population: Real World Evidens, mixed population of Hemophilia A and B and acquired and congenital - mix of prophylaxis and on-demand. Some patients treated with ITI in addition to prophylaxis FEIBA. Low dose of FEIBA of 66.9 U/kg
Karimi, M., Tavoosi, H., Haghpanah, S., Ardeshiri, R., Zahedi, Z., Zarei, T. et al.	2016	Efficacy and safety of factor eight inhibitor bypassing activity prophylaxis evaluation in young patients with hemophilia and high titer inhibitor	Blood Coagul Fibrinolysis. 2016 Mar;27(2):232-3	Design: Letter to the editor; only 3 patients

Cid, A. R., Escuriola, C., Hermans, C. R., Holme, P. A., Negrier, C., Rangarajan, S. et al.	2016	Feiba global outcome study (FEIBA-GO): long-term real world data on Apcc (Feiba [®]) in patients with inhibitors. First demographic data	Blood 2016; 128:5038	Design: Prospective study but NIS
Ewing, N., Escuriola- Ettingshaus en, C. and Kreuz, W.	2015	Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors	Haemophilia (2015), 21, 358-- 364	Design: Retrospective study
Antunes, S. V., Tangada, S., Phillips, J., Stasyshyn, O., Mamonov, V., Guzman- Becerra, N.	2014	Comparison of historic on-demand versus prospective on-demand and prophylaxis bleeding episodes in hemophilia A and B patients with inhibitors treated with FEIBA NF	Haemophilia (2014), 20 (Suppl. 3), 96	Design: Retrospective study
Leissingner, C. A., Berntorp, E., Biasioli, C., Carpenter, S., Jo, H. and Kavakli, K.	2011	Prophylactic dosing of anti-inhibitor coagulant complex (FEIBA) reduces bleeding frequency in hemophilia A patients with inhibitors: results of the Pro-FEIBA study	Blood 2011; 118(21):abstract no. 720	Design: Conference abstract. Original full text article selected
Ettingshaus en, C. E. and Kreuz, W.	2010	Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series	Haemophilia (2010), 16, 90–100	Outcome: Only reporting of joint and muscle bleed, no overall bleedings, HRQoL etc. Prospective study, but non- randomized. Case reports.
Valentino, L. A.	2009	The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high- titre inhibitors: a retrospective case series	Haemophilia (2009), 15, 733– 742	Design: Case reports, retrospective data
Jimenez- Yuste, V., Alvarez, M. T., Martin- Salces, M., Quintana, M., Rodriguez-	2009	Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations	Haemophilia (2009), 15, 203– 209	Design: Retrospective data

Merchan, C., Lopez-Cabarcos, C. et al.				
Holme, P. A., Glomstein, A., Gronhaug, S. and Tjonnfjord, G. E.	2009	Home treatment with bypassing products in inhibitor patients: a 7.5-year experience	Haemophilia (2009), 15, 727–732	Intervention: On-demand treatment
Fischer, K., Valentino, L., Ljung, R. and Blanchette, V.	2008	Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors	Haemophilia (2008), 14 (Suppl. 3), 196–201	Design: Expert opinion
Astermark, J., Donfield, S. M., DiMichele, D. M., Gringeri, A., Gilbert, S. A., Waters, J. et al.	2007	A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study	Blood. 2007 Jan 15;109(2):546-51	Intervention: On-demand treatment

References Included from “hand searched”

Maria Elisa Mancuso, Michael U. Callaghan, Rebecca Kruse-Jarres, Christine L Kempton, Jin Xu, Olivier Catalani, et al.	2017	Emicizumab Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Hemophilia A Previously Receiving Episodic or Prophylactic Bypassing Agent Treatment: Updated Analyses from the HAVEN 1 Study	http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/1071?sso-checked=true Blood 2017 130:1071;	
J. Oldenburg, J. N. Mahlangu; W. Bujan ; P. C. Trask; S. von Mackensen; M. U.	2018	Emicizumab Prophylaxis and Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: HAVEN 1 study	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.13393 Supplement for Haemophilia/volume 24/supplement 1.	

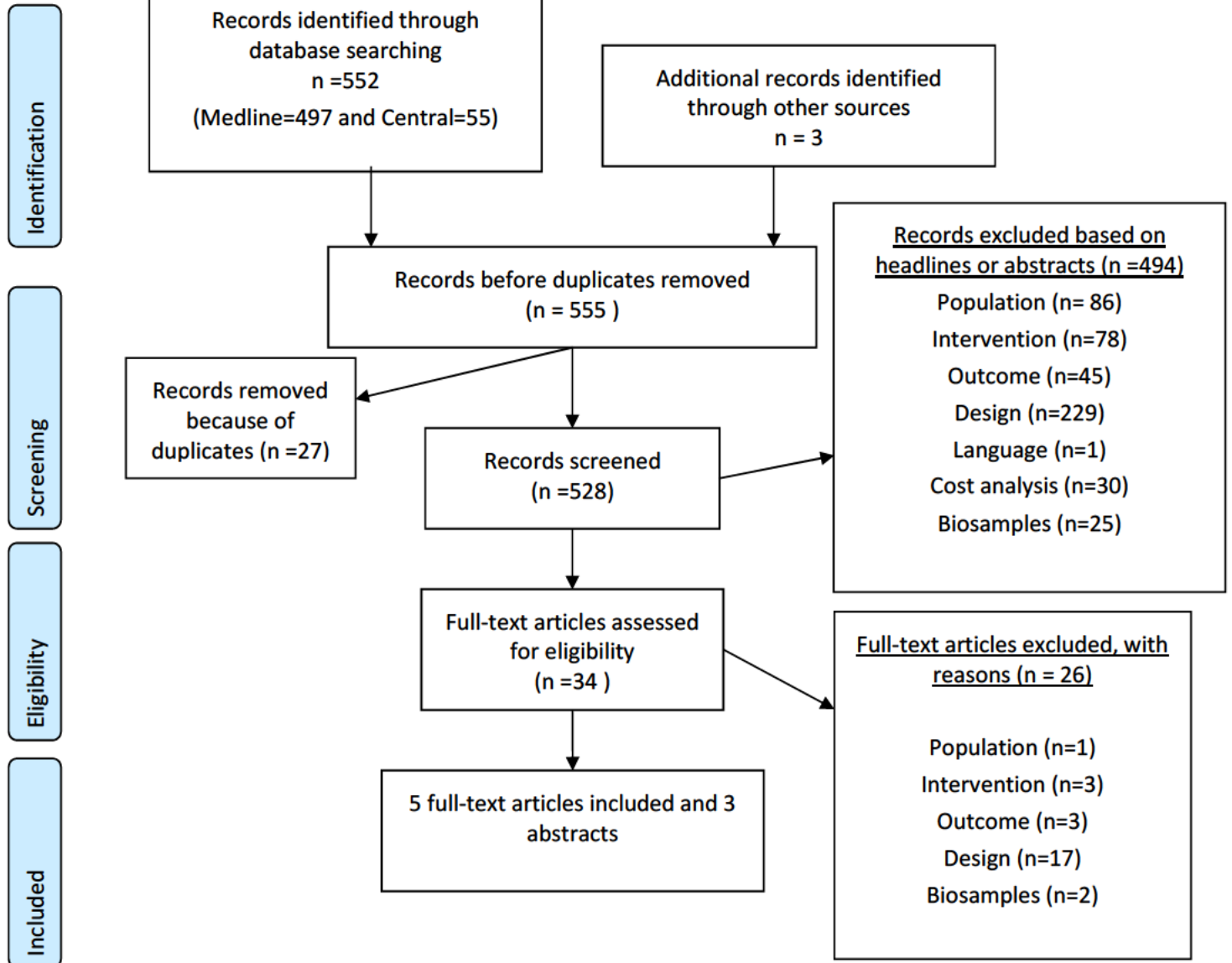
Callaghan; G. Young Et al.				
M. E. Mancuso, J. Mahlangu, R. F. Sidonio Jr, P. C. Trask, S. von Mackensen, M. Shima, et al	2018	Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PWHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.13392	Haemophilia, Volume 24, Issue S1, p23-31.

Included study and abstracts			
Author	Year	Title	Journal
Oldenburg, J., Mahlangu, J. N., Kim, B., Schmitt, C., Callaghan, M. U., Young, G. et al.	2017	Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors	N Engl J Med 2017; 377:809-818 DOI: 10.1056/NEJMoa1703068
Stasyshyn, O., Antunes, S., Mamonov, V., Ye, X., Epstein, J., Xiong, Y. et al.	2014	Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study	Haemophilia (2014), 20, 644–650 DOI: 10.1111/hae.12390
Antunes, S. V., Tangada, S., Stasyshyn, O., Mamonov, V., Phillips, J., Guzman-Becerra, N. et al.	2014	Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors	Haemophilia (2014), 20, 65–72 DOI: 10.1111/hae.12246
Gringeri, A., Leissingner, C., Cortesi, P. A., Jo, H., Fusco, F., Riva, S et al.	2013	Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA stud	Haemophilia (2013), 19, 736–743 DOI: 10.1111/hae.12178
Leissingner, C., Gringeri, A., Antmen, B., Berntorp, E., Biasoli, C., Carpenter, S. et al.	2011	Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors	N Engl J Med 2011; 365:1684-1692 DOI: 10.1056/NEJMoa1104435
Maria Elisa Mancuso, Michael U. Callaghan, Rebecca Kruse-Jarres, Christine L Kempton,	2017	Emicizumab Prophylaxis in Adolescent/Adult Patients with Hemophilia A Previously Receiving Episodic or Prophylactic Bypassing Agent Treatment: Updated Analyses from the HAVEN 1 Study	http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/1071?ssochecked=true Blood 2017 130:1071;

Jin Xu, Olivier Catalani, et al.			
J. Oldenburg, J. N. Mahlangu; W. Bujan ; P. C. Trask; S. von Mackensen; M. U. Callaghan; G. Young Et al.	2018	Emicizumab Prophylaxis and Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A (PwHA) with Inhibitors: HAVEN 1 study	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.13393 Supplement for Haemophilia/volume 24/supplement 1.
M. E. Mancuso, J. Mahlangu, R. F. Sidonio Jr, P. C. Trask, S. von Mackensen, M. Shima, et al	2018	Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PWHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.13392 Haemophilia, Volume 24, Issue S1, p23-31.



PRISMA 2009 Flow Diagram¹



¹¹ From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Protokol for vurdering af den kliniske 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 ugentlig. Herefter 1,5 mg/kg en gang ugentligt (vedligeholdelsesdosis).
Forventet EMA Indikation	Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A with factor VIII inhibitors.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	7. marts 2018 8. marts 2018 16018 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Emicizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk merværdi af emicizumab.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser	11
7	Referencer	11
	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	12

Forkortelser

ABR:	Årlig blødningsrate
APCC:	<i>Activated prothrombin complex concentrate</i> . Plasmaderiveret FVIII-by-passingagent, der indeholder en kombination af koagulationsfaktorer
BPA:	<i>Bypassing agents</i>
CI:	Konfidensinterval
DVT:	Dyb venetrombose
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System)
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	Hemophilia-Specific Quality of Life Index
ITI:	Immuntolerancebehandling
PTP:	<i>Previous Treated Patients</i> (over 50 behandlingsdage)
PUP:	<i>Previous Untreated Patients</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
rFVIIa:	Rekombinant aktiveret FVIIen FVIII og FIX <i>by-passing agent</i>
SD:	Standardafvigelse

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af emicizumab med henblik på anbefaling som mulig standardbehandling til patienter med hæmofili A og inhibitor mod koagulationsfaktor VIII (FVIII). I protokollen defineres population, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende emicizumab modtaget den 26. januar 2018.

Protokollen danner grundlag for vurderingen af den kliniske merværdi af emicizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en sammenlignende analyse mellem emicizumab og *Activated prothrombin complex concentrate* (APCC) af både absolutte og relative værdier for den angivne population i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Ved indsendelse af den endelige ansøgning skal Medicinrådets ansøgningsskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside, anvendes.

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 (PUP, *previously untreated patients*) udvikler antistoffer (inhibitor), hvilket gør faktorproduktet uvirksomt. Patienter med inhibitor har derfor stor risiko for blødningsepisoder. Inhibitor ses relativt sjældent hos tidligere behandlede patienter (*Previous 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 hver tredje år.

2.1 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 BU/L, 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. Succesraten for ITI-behandling er omkring 70 % og kan tage op til tre år [1].

Blødningsepisoder under ITI behandles med såkaldte by-passing agents (BPA). I henhold til den gældende RADS-behandlingsvejledning (november 2016) anbefales det rekombinant aktiverede Faktor VII-produkt eptacog alfa (rFVIIa, NovoSeven) som 1. valg ud fra en principbeslutning om at anbefale rekombinante produkter fremfor 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].

2.2 Emicizumab

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 rutineprofylakse 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 (loading dose), 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. 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 (jf. ansøgers foreløbige ansøgning) vil rFVIIa være behandlingsvalget som BPA i kombination med emicizumab.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk merværdi af emicizumab

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?

Population

Patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld.

Intervention

Emicizumab 1,5 mg/kg ugentlig (3 mg/kg ugentlig de første 4 uger)
(+ rFVIIa ved blødning 90 mikrog/kg gentaget hver 2. time i alt 3 gange).

Komparator

APCC (Feiba) 100 IE/kg hver 2. dag
(+ APCC 200 IE/kg/døgn ved blødning).

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1: Valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
ABR α	Kritisk	Alvorligt symptom	Median antal blødninger per patient i studiet omregnet til per år (desuden ønskes oplyst det totale antal blødninger per studie)	5 blødninger per år per patient
Alvorlig tromboemboli	Kritisk	Alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 per 100 patienter per år
Mindre alvorlig tromboemboli	Vigtig	Ikke-alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 per 100 patienter per år
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Vigtigt	Alvorlig bivirkning	Andel patienter	5 %
Anafylaksi	Vigtig	Alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 hændelser per 100 patienter per år
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	EQ-5D HAEMO-QOL/HAEMO-AQOL	0,5 SD inden for samme skala

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Bemærk, at populationen også ønskes opdelt efter, om patienterne tidligere har været i profylakse eller on demand behandling med BPA, og at effekten af både intervention og komparator skal angives separat for hver population, jf. afsnit 5.

α Alle blødninger rapporteret i studierne – både behandlede og ikke-behandlede blødninger – skal indgå i opgørelsen. Idet der forekommer forskellige måder at opgøre ABR på, både historisk set og imellem studier, ønskes en detaljeret beskrivelse af, hvordan ABR er opgjort i de forskellige studier.

Den samlede kliniske merværdi af emicizumab baseres på en tidshorisont på min. 6 måneder. Ved sammenligningen af effekt og komparator skal der tages hensyn til evt. forskelle i studiernes varighed.

Kritiske effektmål

Årlig blødningsrate (ABR)

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 lægemidlet og komparator. ABR ønskes rapporteret som den mediane værdi fremfor den gennemsnitlige værdi, da selv få patienter med høj blødningsrate vil kunne påvirke gennemsnittet betydeligt. ABR accepteres af EMA som et surrogatmål for effekten af profylaktisk behandling, men rapporteringen, som i praksis foretages af patienten, kan være forbundet med en vis usikkerhed. Patienter med inhibitor har stor risiko for blødningsepisoder. Fagudvalget finder på denne baggrund, at en forskel i median ABR på 5 er klinisk relevant. Fagudvalget ønsker desuden oplyst, hvordan ikke-behandlede blødninger er defineret i de kliniske studier af emicizumab.

Alvorlig tromboemboli

I de kliniske studier af emicizumab er der set en øget forekomst af tromboemboliske episoder. Dette kan skyldes en interaktion ved APCC, som er anvendt til behandling af blødningsepisoder opstået under behandling med emicizumab. Det er derfor relevant at skelne imellem tromboemboliske episoder, som er opstået under hhv. monoterapi med emicizumab og ved samtidig anvendelse af APCC. Tromboemboli ønskes opdelt i alvorlige og mindre alvorlige episoder (iht. næste afsnit).

Alvorlig tromboemboli omfatter proksimal dyb venetrombose (DVT), lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller vitale organer.

Størrelsen af risikoen skal opvejes imod, at der er tale om en patientgruppe med en meget høj blødningsrisiko. Patientgruppen er lille og observationstiden kort. Fagudvalget vurderer derfor, at 2 tilfælde af alvorlig tromboemboli per 100 patienter per år er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Mindre alvorlig tromboemboli

I tillæg til de alvorlige hændelser ønsker fagudvalget også specifikt at få rapporteret antallet af mindre alvorlige tromboemboliske hændelser, herunder superficiel trombophlebit, kateterrelateret trombose og distal DVT. Ligesom for de alvorlig tromboemboliske hændelser finder fagudvalget, at to tilfælde per 100 patienter per år vil blive vurderet klinisk relevant.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Da typen af bivirkninger er lidt forskellig mellem emicizumab og APCC, er det relevant at anvende et mål, som opgør den samlede byrde af klinisk relevante bivirkninger. Behandlingsophør pga. bivirkninger afspejler, hvorvidt bivirkninger er af betydning for patienten i en sådan grad, så behandlingen ikke kan fortsætte, og vurderes her som et vigtigt effektmål.

Anafylaksi

Anafylaksi udgør en alvorlig bivirkning. Derfor vil fund af ét tilfælde i studier af denne størrelse og varighed vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk. Fagudvalget finder derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er to tilfælde af anafylaksi per år per 100 patienter.

Livskvalitet

Ugentlig profylakse med subkutan injektion af emicizumab fremfor daglige infusioner med APCC vil, uanset effekt på blødningsraten, kunne påvirke patientens livskvalitet, der her anses som et vigtigt effektmål.

Til måling af livskvalitet hos hæmofilipatienter anvendes forskellige redskaber i de forskellige kliniske studier. Data for livskvalitet ønskes målt på ét af følgende redskaber:

- EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) er et generisk spørgeskema til vurdering af livskvalitet. Det består af 5 spørgsmål om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, der giver en samlet index score mellem -0.4 (værest tænkelige helbred) og 1.0 (bedst tænkelige helbred) samt en visuel analog skala (VAS) fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).
- HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL er et sygdomsspecifikt spørgeskema udviklet i to versioner henholdsvis til børn/unge (4-16 år) og til voksne (+17 år). Det 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).

En standardafvigelse (SD) på 0,5 inden for samme skala har historisk vist sig at have næsten universel relevans som mindste klinisk relevante forskel på helbredsrelateret livskvalitet på tværs af adskillige sygdomme [5].

Fagudvalget finder, at en forskel mellem standardafvigelser (SD) på 0,5 mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Mindre vigtige effektmål

Andre bivirkninger

Den hyppigste alvorlige bivirkning af emicizumab er tromboemboli og trombotisk mikroangiopati, som fagudvalget har valgt at vurdere særskilt som et kritisk effektmål. For APCC er allergiske reaktioner (overfølsomhed, udslæt mv) rapporteret som almindelige men sjældent alvorlige bivirkninger. For begge præparater ses reaktioner fra hhv. injektions/infusionsstedet. Da bivirkningsprofilerne er forskellige, har fagudvalget valgt "behandlingsophør pga. bivirkninger" som et vigtigt effektmål for bivirkninger af betydning for patienten. Andre bivirkninger vil derfor ikke indgå i vurderingen.

Langtidsbivirkninger

Der er aktuelt ingen langtidsdata for emicizumab, hvorfor langtidsbivirkninger ikke vil indgå som egentligt effektmål. Overvejelser om mulige langtidsbivirkninger er ikke desto mindre meget relevante, da der er tale om en ny behandlingsmodalitet, som kun er afprøvet på et meget lille patientantal, og der er lagt op til, at behandlingen kan være livslang. Fagudvalget vil derfor i alle tilfælde have risikoen for mulige langtidsbivirkninger i mente, når der efterfølgende udarbejdes en fælles regional behandlingsvejledning.

Adhærens

Der er generel konsensus om, at doseringshyppighed kan have betydning for adhærens. APCC gives som infusion hver 2. dag. Til sammenligning doseres emicizumab subkutan 1 gang ugentlig, og udgør derved en mindre behandlingsbyrde for patienten. Det kan i teorien bidrage til bedre adhærens. Det er fagudvalgets opfattelse, at en relevant forskel i adhærens vil afspejle sig som en bedre effekt i form af færre blødninger, samt at en væsentlig reduktion i behandlingsbyrde vil vise sig i form af bedre livskvalitet. Adhærens som et selvstændigt effektmål anses derfor som mindre vigtigt.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library). Specifikt for komparator (APCC) skal litteratursøgningen gå minimum 25 år tilbage, hvilket afspejler den foreliggende litteratur på komparator.

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Emicizumab Hemlibra	Hemophilia A and inhibitor Haemophilia A and inhibitor
APCC Feiba Bypassing agents	

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Alle prospektive interventionsstudier af intervention og komparator publiceret min. 25 år tilbage skal inkluderes, såfremt de er gennemført hos den i protokollen specificerede population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller bivirkningsmål. Studier som alene omfatter on-demand behandling (og ikke profylakse) kan ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Populationen skal opdeles efter, om patienterne tidligere har været i profylakse eller on-demand behandling (behandling ved opstået blødning) med BPA, og effekten af både intervention og komparator skal angives separat for hver population. Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål, hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

I RADS behandlingsvejledning er der foretaget en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Fagudvalget finder, at disse forhold også er relevante at belyse for emicizumab.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for emicizumab:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Infusionshastighed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang og forhold omkring bortskaffelse)
- Medfølgende utensilier (spritswap, kanyler, plaster).

Den vægtbaserede dosering af emicizumab medfører en potentiel risiko for medicinspild, da det ikke altid er muligt at ramme den præcise vægt med de tilgængelige styrker. Fx vil man for et barn, som vejer 10 kg, skulle kassere halvdelen af medicinen ved anvendelse af den lavest tilgængelige styrke (30 mg). For en person på 85 kg vil man skulle anvende to forskellige styrker (150 mg og 30 mg), hvilket vil medføre, at man i teorien vil skulle kassere 1/3 del af medicinen i beholderen med den laveste styrke.

Fagudvalget ønsker derfor oplysninger om:

- Omfanget af medicinspild som følge af den vægtbaserede dosering, idet fagudvalget skønner, at der er potentielle kandidater til behandlingen inden for et spænd på 10 til 85 kg kropsvægt.
- Mulighed for at tilpasse den vægtjusterede dosis til de faktisk tilgængelige styrker.

7 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 produktresume. 12. December 2017. Se www.produktresume.dk
4. Hemlibra SPC FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761083s000lbl.pdf
5. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41:582–92.

Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
Anne-Mette Hvas Professor, overlæge – fra 7.3-18	Region Midtjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Peter Kampmann Overlæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	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 (sundhedsvidenskabelig konsulent), Ilse Linde (koordinator), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder).