

Medicinrådets
lægemiddelrekommandation
og behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler til
hæmofili A

IKKE LÆGEMIDDELREKOMMANDATION
GÆLDENDE

REK



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets lægemiddelrekommandation

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvejet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation er udgivet sammen med Medicinrådets behandlingsvejledning.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

| Dokumentoplysninger | |
|---------------------|--------------------|
| Godkendelsesdato | 28. september 2022 |
| Ikrafttrædelsesdato | 1. januar 2023 |
| Dokumentnummer | 151761 |
| Versionsnummer | 1.1 |

©Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. september 2022



Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende hæmofili A

Formål

Medicinrådets lægemiddelrekommandation angiver på baggrund af Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende hæmofili A hvilke specifikke lægemidler, det er mest hensigtsmæssigt at anvende. Klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Profylaktisk behandling

- Anvend et af de ligestillede standard FVIII- eller EHL-præparater, som er godkendt til aldersgruppen.
- Skift til et billigere FVIII-præparat med samme eller længere halveringstid, da besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer omkostninger og besvær for patient og sygehus.
- Skift til billigste præparat med samme eller længere halveringstid (som udgangspunkt) hos så mange patienter som muligt efter hver udbudsrunde under hensyntagen til forsyningssikkerhed.
- For at sikre fortsat compliance og rutine med device tilstræbes som udgangspunkt skift højst hvert 3. år for den enkelte patient, da der er tale om en livslang behandling.
- Skift fra et standard FVIII-præparat til et EHL-præparat eller emicizumab, hvis der er lægefaglig indikation for at forlænge dosisintervallet pga. vanskelig veneadgang, problemer med compliance eller for at opnå højere dalværdi pga. dokumenterede gennembrudsblødninger.

Tabel 1.

| Prioriteret anvendelse | Præparatnavn (lægemiddelnavn) | Standard eller EHL-FVIII? | Sammenligningsgrundlag ugentlig dosis |
|---|---|---------------------------|---------------------------------------|
| Anvend som 1. valg til 70 % af patienterne* | Esperoct (turoctocog alfa pegol) ¹ | EHL | 80 IE/kg |
| 2. valg | Jivi (damoctocog alfa pegol) ¹ | EHL | 80 IE/kg |



| Prioriteret anvendelse | Præparatnavn (lægemiddelnavn) | Standard eller EH-FVIII? | Sammenligningsgrundlag ugentlig dosis |
|------------------------|---|--------------------------|---------------------------------------|
| 3. valg | Adynovi (rurioctocog alfa pegol) ¹ | EHL | 80 IE/kg |
| 4. valg | Nuwiq ² (simoctocog alfa) | Standard | 100 IE/kg |
| 5. valg | Kovaltry (octocog alfa) | Standard | 100 IE/kg |
| 6. valg | ReFacto (moroctocog alfa) | Standard | 100 IE/kg |
| 7. valg | NovoEight (turoctocog alfa) | Standard | 100 IE/kg |
| 8. valg | Afstyla (lonoctocog alfa) | Standard | 100 IE/kg |
| 9. valg | Elocta (efmoroctocog alfa) ³ | EHL | 80 IE/kg |
| 10. valg | Advate (octocog alfa) | Standard | 100 IE/kg |

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

1. Lægemidlet har kun indikation til voksne og børn > 12 år.

2. Standard FVIII-præparatet er 1. valg til børn < 12 år (medmindre der er lægefaglig indikation for at skifte til et EHL-præparat).

3. EHL-præparatet er 1. valg til børn < 12 år, hvis der er lægefaglig indikation for at skifte til et EHL-præparat.

Overvej emicizumab fremfor FVIII, hvis patienten har:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Complianceproblemer, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med ugentlige intravenøse injektioner.
- Gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Tabel 2.

| Prioriteret anvendelse | Præparatnavn (lægemiddelnavn) | Sammenligningsgrundlag ugentlig dosis |
|------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Overvej | Hemlibra (emicizumab) | 1,5 mg/kg |



On-demandbehandling

- Anvend et af de ligestillede standard FVIII- eller EHL-præparater, som er godkendt til aldersgruppen, hvis patienten bruger mindst 2 pakninger eller mere per år.
- Anvend et FVIII-præparat med mindst 6 måneders holdbarhed udenfor køleskab, hvis patienten bruger mindre end 2 pakninger per år.
- Skift til førstevalgspræparatet, hvis patienten har mild hæmofili og ikke er i hjemmebehandling, da besparelsen i lægemiddeludgifter i de fleste tilfælde som minimum opvejer de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.
- Overvej skift til billigste FVIII-præparat efter en individuel klinisk vurdering hos patienter med moderat eller svær hæmofili.

Tabel 3.

| Prioriteret anvendelse | Præparatnavn (lægemiddelnavn) | Standard eller EHL-FVIII? | Sammenligningsgrundlag for en behandlet blødning |
|---|---|---------------------------|--|
| Anvend som 1. valg til 70 % af patienterne* | Esperoct (turoctocog alfa pegol) ¹ | EHL | 1 IE |
| 2. valg | Nuwiq (simoctocog alfa) ² | Standard | 1 IE |
| 3. valg | Jivi (damoctocog alfa pegol) ¹ | EHL | 1 IE |
| 4. valg | Adynovi (rurioctocog alfa pegol) ^{1,2} | EHL | 1 IE |
| 5. valg | Kovaltry (octocog alfa) | Standard | 1 IE |
| 6. valg | Refacto (moroctocog alfa) ³ | Standard | 1 IE |
| 7. valg | NovoEight (turoctocog alfa) | Standard | 1 IE |
| 8. valg | Afstyla (lonoctocog alfa) | Standard | 1 IE |
| 9. valg | Advate (octocog alfa) | Standard | 1 IE |
| 10. valg | Elocta (efmoroctocog alfa) | EHL | 1 IE |

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommendationen.

1. Lægemidlet har kun indikation til voksne og børn > 12 år.

2. Ikke anbefalet, hvis patienten bruger < 2 pakninger per år, da holdbarhed udenfor køleskab er < 6 måneder.



Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende hæmofili A

Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Formålet med denne behandlingsvejledning er at give anbefalinger for valg af lægemidler til patienter med hæmofili A, herunder patienter, som har udviklet inhibitor mod et FVIII-præparat.

Anbefalingerne er baseret på en systematisk litteraturgennemgang og fagudvalgets kliniske vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, og om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Fagudvalget forholder sig derudover til fordele og ulemper ved skift mellem lægemidlerne.

I dokumentet "Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til hæmofili A" er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af behandlingsvejledningen udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af hæmofili A

Hæmofili A skyldes mangel på faktor VIII (FVIII) – en koagulationsfaktor, som er nødvendig for at standse blødninger. Medicinrådets anbefalinger omfatter valg af lægemidler til patienter med hæmofili A, herunder patienter, som har udviklet neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod et FVIII-præparat.

Anbefalinger for patienter med hæmofili A

Anbefalingerne for hæmofili A er opdelt i profylaktisk (forebyggende) behandling og on-demandbehandling (behandling ved behov).

Profylaktisk behandling

Ved svær hæmofili A ses spontane led- og muskelblødninger, der på sigt medfører svære ledforandringer, invaliditet og kroniske smerter. Målet med den profylaktiske behandling



er at undgå ledblødninger og livstruende blødninger. Patienter med svær hæmofili A og enkelte patienter med moderat hæmofili A får tilbudt profylaktisk hjemmebehandling med et FVIII-præparat eller emicizumab. Det foregår i praksis, ved at patienten eller evt. dennes forældre selv indgiver FVIII intravenøst. Man skelner imellem standard FVIII-præparater, der typisk anvendes 3-4 gange ugentlig og FVIII-præparater med forlænget halveringstid (*extended half life*, EHL), der typisk anvendes 2 gange om ugen. Emicizumab er et lægemiddel, som efterligner funktionen af FVIII og gives subkutant 1-4 gange om måneden.

EMA skelner ikke længere imellem tidligere ubehandlede patienter (PUP) og tidligere behandlede patienter (PTP) i deres godkendelse af lægemidlerne. I denne version 1.1 er opdelingen af populationerne derfor revideret.

Anbefaling for profylaktisk behandling

- Anvend et af de ligestillede standard FVIII- eller EHL-præparater, som er godkendt til aldersgruppen.
- Skift til et billigere FVIII-præparat med samme eller længere halveringstid, hvis besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer omkostninger og besvær for patient og sygehus.
- Skift til billigste præparat med samme eller længere halveringstid (som udgangspunkt) hos så mange patienter som muligt efter hver udbudsrunde under hensyntagen til forsyningsikkerhed.
- For at sikre fortsat compliance og rutine med device tilstræbes som udgangspunkt skift højst hvert 3. år for den enkelte patient, da der er tale om en livslang behandling.
- Skift fra et standard FVIII-præparat til et EHL-præparat eller emicizumab, hvis der er lægefaglig indikation for at forlænge dosisintervallet pga. vanskelig veneadgang, manglende compliance eller opnå højere dalværdi pga. dokumenterede gennembrudsblødninger.
- Overvej emicizumab fremfor FVIII, hvis patienten har:
 - Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
 - Complianceproblemer, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med ugentlige intravenøse injektioner. Gennembrudsblødninger, trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Tabel 4.

| Anbefaling | Lægemidler |
|--|--|
| Anvend et af følgende ligestillede lægemidler som førstevalg til min. 70 % af populationen | <u>Standard FVIII-præparater:</u> Lonotocog alfa (Afstyla) Morotocog alfa (ReFacto) Octocog alfa (Advate og Kovaltry) |



| Anbefaling | Lægemidler |
|------------|---|
| | Simoctocog alfa (Nuwiq) Turoctocog alfa (NovoEight) |
| | <u>EHL-præparater:</u> Damoctocog alfa pegol (Jivi) ¹ Efmoroctocog alfa (Elocta) Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) ¹ Turoctocog alfa pegol (Esperoct) ¹ |
| Overvej | Emicizumab (Hemlibra) |

1. Lægemidlet har kun indikation til voksne og børn ≥ 12 år.

%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

On-demandbehandling

- Anvend et af de ligestillede standard FVIII- eller EHL-præparater, som er godkendt til aldersgruppen, hvis patienten bruger mindst 2 pakninger eller mere per år.
- Anvend et FVIII-præparat med mindst 6 måneders holdbarhed udenfor køleskab, hvis patienten bruger mindre end 2 pakninger per år.
- Skift til førstevalgspræparatet, hvis patienten har mild hæmofili og ikke er i hjemmebehandling, og besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.
- Overvej skift til billigste FVIII-præparat efter en individuel klinisk vurdering hos patienter med moderat eller svær hæmofili.

Der skal tages hensyn til, at ca. halvdelen af patienterne har ældre søskende med hæmofili, hvor det er hensigtsmæssigt, at der kun er ét præparat i hjemmet for at minimere medicinsspild og lagerbeholdning i hjemmet og på rejser.

Tabel 5.

| Anbefaling | Lægemidler |
|--|---|
| Anvend et af følgende ligestillede lægemidler som førstevalg til min. 70 % af populationen | <u>Standard FVIII:</u> Lonoctocog alfa (Afstyla) Moroctocog alfa (Refacto) Octocog alfa (Advate og Kovaltry) Simoctocog alfa (Nuwiq) Turoctocog alfa (NovoEight) |
| | <u>EHL:</u> |



| Anbefaling | Lægemidler |
|------------|---|
| | Damoctocog alfa pegol (Jivi) ¹ |
| | Efmoroctocog alfa (Elocta) |
| | Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) ¹ |
| | Turoctocog alfa pegol (Esperoct) ¹ |

1. Lægemidlet har kun indikation til voksne og børn > 12 år.

%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Patienter med inhibitor mod FVIII

Inhibitor er dannelse af neutraliserende antistoffer mod FVIII, som gør FVIII-præparatet uvirksomt.

Patienterne vil blive tilbudt immuntolerancebehandling (ITI) med daglige infusioner af store doser FVIII, indtil patienten har genvundet tolerance overfor FVIII-præparatet. Patienter, hvor ITI er uvirksomt, eller patienter, som ikke kan gennemføre ITI på det givne tidspunkt, kan blive tilbudt profylaktisk behandling med emicizumab eller APCC.

Opståede blødningsepisoder behandles fortsat med det rekombinante faktor FVIIa eptacog alfa eller *Activated prothrombin complex concentrate* (APCC).

Patienter med behov for profylakse ved inhibitor

- Anvend profylakse med emicizumab fremfor profylakse med APCC hos patienter med inhibitor, hvor immuntolerancebehandling ikke er mulig – eller ikke har været succesfuld.

Tabel 6.

| Anbefaling | Lægemidler |
|----------------------------------|-----------------------|
| Anvend til 90 % af populationen* | Emicizumab (Hemlibra) |
| Overvej | APCC (Feiba) |

* %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Behandling af blødning ved inhibitor

- Anvend eptacog alfa.
- Overvej APCC ved dårlig hæmostatisk effekt af eptacog alfa, eller hvor længere doseringsinterval er påkrævet.
- Anvend ikke APCC til behandling af blødninger hos patienter i profylakse med emicizumab.



Tabel 7.

| Anbefaling | Lægemidler |
|----------------------------------|--------------------------|
| Anvend til 75 % af populationen* | Eptacog alfa (NovoSeven) |
| Overvej | APCC (Feiba) |

* %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Øvrige forhold

Profylaktisk behandling

Valg af lægemiddel

EHL-præparaterne kan doseres med længere interval end standard FVIII-præparaterne. Ved dosering med samme interval kan man opnå højere dalværdi.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække en behandling med få ugentlige infusioner, samt at de fleste patienter med vanskelig veneadgang eller gentagne gennembrudsblødninger vil foretrække at skifte til et EHL-præparat fremfor at øge antallet af ugentlige infusioner af et standard FVIII-præparat.

Emicizumab kan administreres subkutant 1-4 gange om måneden, hvilket er en fordel for patienterne.

En ulempe kan være, at patienten fortsat har brug for behandling med FVIII i tilfælde af blødning, der opstår under profylakse med emicizumab. Patienten mister på sigt eller får aldrig rutinen i at selvbehandle en blødning med FVIII. Meget aktive patienter kan have behov for supplerende FVIII for at undgå blødning ved aktiviteter med meget høj blødningsrisiko (visse sportsgrene).

Det er uafklaret, om PTP risikerer at miste tolerancen for FVIII og udvikle inhibitor ved behandling af blødning. Det er uafklaret, hvordan PUP opnår tolerance for FVIII under emicizumab-profylakse, og dermed vil PUP være i vedvarende risiko for udvikling af inhibitor ved behandling af blødning med FVIII. Det er uafklaret, hvordan PUP vedligeholder tolerancen for FVIII under emicizumabbehandling efter ITI.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter som udgangspunkt vil foretrække en subkutan injektion 1-4 gange om måneden frem for infusioner 1-4 gange om ugen, men at det for nogle patienter ikke vil opveje den ulempe, at de ikke kan hjemmebehandle en opstået blødning.

Skift af lægemiddel

Inhibitorbehandling er krævende og omkostningstungt for både patient og sygehus. Opstår bare ét tilfælde af inhibitor som følge af ét skift mellem FVIII-præparat, kan en del af besparelsen ved at skifte patienterne til et billigere præparat blive udlignet. Fagudvalget vurderer dog, at risikoen for inhibitor ved skift er meget lille.

For at sikre både forsyningsikkerheden, fortsat compliance og rutine med device, foreslår fagudvalget, at patienterne højst skifter præparat hver 3-4 år.

On-demandbehandling

Valg af lægemiddel

Der er forskel på præparaternes holdbarhed uden for køleskab, hvilket er relevant for patienter med et lavt faktorforbrug.



Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter ikke har præference for det ene eller andet præparat, men at patienter med et lavt forbrug vil foretrække et præparat med lang holdbarhed udenfor køleskab.

Skift af lægemiddel

Ved skift af lægemiddel bør besparelsen ved lægemiddeludgifter som minimum opveje de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.

Patienter med inhibitor mod FVIII

Fagudvalget lægger vægt på, at emicizumab ikke er plasmaderiveret, hvilket minimerer risikoen for smitteoverførsel. Derudover medfører den subkutane administration af emicizumab en lavere risiko for komplikationer samt mulighed for bedre adhærens.

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

Når der ikke bliver givet et præparat med FVIII, vil fagudvalget på sigt forvente, at inhibatoren falder, hvilket kan muliggøre et senere forsøg på ITI. Tidspunkt for dette må – indtil videre – bero på en klinisk vurdering med hensyntagen til patientens alder, sociale forhold og motivation samt tidligere forsøgt ITI, da der mangler viden og erfaring med at iværksætte ITI efter behandling med emicizumab.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter (og forældre til patienter) vil foretrække subkutan injektion én gang ugentlig frem for intravenøse infusioner med APCC.



Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til hæmofili A.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Versionslog

Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|--------------------|---|
| 1.1 | 28. september 2022 | Ændring af lægemiddelrækkefølgen efter nyt udbud. Esperoct nyt 1. valg til både profylakse og on-demandbehandling hos patienter \geq 12 år. Opdaterede populationer, målpopulationer for emicizumab samt kriterier for skift iht. den opdaterede behandlingsvejledning, version 1.1. |
| 1.0 | 23. oktober 2019 | Godkendt af Medicinrådet |

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk