

Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgange vedrørende lægemidler til hæmofili A og B

*Direkte indplacering af concizumab til
patienter fra 12 år med inhibitor mod hhv.
faktor VIII- eller faktor IX-præparater*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Dette dokument er et *tillæg til evidensgennemgangen* i form af en direkte indplacering af et nyt lægemiddel i behandlingsvejledningen.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. september 2025
------------------	-------------------

Ikrafttrædelsesdato	3. september 2025
---------------------	-------------------

Dokumentnummer	219637
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Sagsoplysninger

Lægemiddel Concizumab (Alhemo)

Indikation Rutinemæssig profylakse af blødning hos patienter med:

- hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med FVIII-inhibitorer i alderen 12 år eller derover.
- hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) med FIX-inhibitorer i alderen 12 år eller derover.

Lægemiddelfirma Novo Nordisk

ATC-kode B02BX10

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 31. januar 2025

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 9. maj 2025

Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden 2. juli 2025

Rådets godkendelse af tillæg 3. september 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 16 uger (80 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende blødersygdomme



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	5
1. Baggrund	6
1.1 Hæmofili A med inhibitor.....	6
1.2 Hæmofili B med inhibitor.....	7
1.3 Concizumab.....	8
2. Metode.....	8
3. Resultater	9
3.1 Hæmofili A med inhibitor.....	9
3.1.1 Overblik over studier	9
3.1.1.1 EXPLORER 7 (concizumab)	9
3.1.1.2 HAVEN I (emicizumab)	10
3.1.2 Baseline karakteristika	11
3.1.3 Medicinrådets vurdering af studiernes sammenlignelighed	12
3.1.4 Databehandling og analyse	12
3.1.5 Resultater pr. effektmål	12
3.1.5.1 Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk).....	13
3.1.5.2 Ophør pga. bivirkninger (kritisk)	15
3.1.5.3 Tromboemboli (vigtigt)	16
3.1.5.4 Livskvalitet (vigtigt)	16
3.1.6 Evidensens kvalitet	17
3.2 Hæmofili B med inhibitor.....	17
3.2.1 Overblik over studier	17
3.2.1.1 EXPLORER 7.....	17
3.2.2 Databehandling og analyse	18
3.2.3 Resultater pr. effektmål	18
3.2.3.1 Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk).....	18
3.2.3.2 Ophør pga. bivirkninger (kritisk)	19
3.2.3.3 Livskvalitet (vigtigt)	19
3.2.4 Evidensens kvalitet	19
3.3 Andre overvejelser	20
3.4 Øvrige forhold	20
4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler	21
4.1 Hæmofili A med inhibitor.....	21
4.2 Hæmofili B med inhibitor.....	22
5. Referencer	23



6.	Sammensætning af fagudvalg.....	24
7.	Versionslog	25

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 4. september 2025



Begreber og forkortelser

ABR:	Årlig blødningsrate
ADA:	Anti-drug antibody
Anti-TFPI:	Anti-vævsfaktor pathway inhibitor
APCC:	Bypassing agents
BU:	Bethesda enhed
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FIX:	<i>Faktor IX</i>
FVIIa:	<i>Factor VII alfa</i>
FVIII:	<i>Faktor VIII</i>
FXa:	<i>Faktor X alfa</i>
HBwl:	<i>Hæmofili med inhibitor</i>
ITC:	<i>Intention to treat</i>
ITI:	<i>Immuntolerancebehandling</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
PGI:	<i>Patient global impression</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per-protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	Standard deviation
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Novo Nordisks ansøgning vedr. vurdering af concizumab, som er et nyt subkutan lægemiddel til profylaktisk behandling af patienter fra 12 år med hæmofili A eller B med inhibitor mod hhv. Faktor VIII (FVIII) eller faktor IX (FIX). Inhibitor er dannelse af neutraliserende antistoffer, der gør faktor-præparatet uvirksomt.

Formålet er at vurdere om:

1. Concizumab kan ligestilles med emicizumab som subkutan profylakse hos patienter fra 12 år med hæmofili A og inhibitor mod FVIII
2. Concizumab kan indplaceres som alternativ til intravenøs behandling med eptacog alfa (NovoSeven) hos patienter fra 12 år med hæmofili B og inhibitor mod FIX.

Medicinerådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af concizumab i behandlingsvejledningerne for [hæmofili A](#) og [hæmofili B](#). Dokumenterne: Opsummering af Medicinerådets evidensgennemgange bliver opdateret hermed.

1.1 Hæmofili A med inhibitor

- Kan concizumab ligestilles med emicizumab som subkutan profylakse hos patienter fra 12 år med hæmofili A og inhibitor mod FVIII?

Udvikling af inhibitor mod FVIII forekommer hos ca. 30 % af tidligere ubehandlede patienter, og kun meget sjældent hos patienter der har været i længerevarende behandling med et FVIII-præparat (mindst 50 *exposure days*).

Patienter med inhibitor vil blive tilbudt immuntolerancebehandling (ITI) med hyppige infusioner med et FVIII-præparat, og profylaktisk behandling med emicizumab indtil patienten har genvundet tolerance overfor FVIII-præparatet. Fagudvalget vurderer, at der aktuelt er [REDACTED] voksne og børn over 12 år med inhibitor mod FVIII, som kan være mulige kandidater til at skifte fra emicizumab til concizumab.

PICO for indplacering af concizumab er specificeret i Tabel 1-1, og tager udgangspunkt i klinisk spørgsmål 7 i Medicinerådets protokol for hæmofili A [1].

https://medicineradet.dk/media/hxhbyxhn/protokol-for-behandlingsvejledning-for-haemofili-a-vers-10_adlegacy.pdf.



Tabel 1-1. PICO for vurdering af concizumab til hæmofili A med inhibitor

Population	Intervention	Komparator	Effektmål
Patienter fra 12 år med hæmofili A og inhibitor mod FVIII	Concizumab profylakse	Emicizumab profylakse	ABR Ophør pga. bivirkninger Tromboemboli Livskvalitet

1.2 Hæmofili B med inhibitor

- Kan concizumab indplaceres som alternativ til intravenøs behandling med eptacog alfa (Faktor VIIa, NovoSeven) hos patienter fra 12 år med hæmofili B og inhibitor og FIX?

Udvikling af inhibitor mod FIX forekommer hos 1-2 % af patienter med hæmofili B, og er dermed langt mere sjældent end hos patienter med hæmofili A. Aktuell er der kendskab til kun [redacted] i DK.

Behandlingen af inhibitor er, som ved hæmofili A, ITI-behandling med hyppige injektioner af høje doser FIX-præparater gennem måneder til år og i svære tilfælde også immunsupprimerende behandling. Der er aktuelt ikke noget godkendt profylaktisk alternativ (komparator) til de patienter som ikke kan gennemføre succesfuld ITI og denne problemstilling adresseres derfor ikke i Medicinrådets protokol for hæmofili B. Opstået blødning behandles med FVIIa (eptacog alfa) on demand og gives også forebyggende inden kirurgi eller invasive procedurer iht. godkendt indikation.

PICO for indplacering af concizumab i behandlingsvejledningen for hæmofili B er specificeret i Tabel 1-2. Medicinrådet vurderer, at de relevante effektmål for patienter med hæmofili B og inhibitor mod FIX er de samme effektmål, som relaterer sig til spørgsmål 7 i Medicinrådets protokol for hæmofili A [1].

https://medicinraadet.dk/media/hxhbyxhn/protokol-for-behandlingsvejledning-for-haemofili-a-vers-10_adlegacy.pdf.

Tabel 1-2. PICO for vurdering af concizumab til hæmofili B med inhibitor

Population	Intervention	Komparator	Effektmål
Patienter fra 12 år med hæmofili B og inhibitor mod FVIII	Concizumab profylakse	Ingen profylakse	ABR Ophør pga. bivirkninger Tromboemboli Livskvalitet



1.3 Concizumab

Concizumab (Alhemo) er en anti-vævsfaktor pathway inhibitor (anti-TFPI), godkendt af EMA til rutinemæssig profylakse af blødning hos patienter med:

- hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med FVIII-inhibitorer i alderen 12 år eller derover
- hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) med FIX-inhibitorer i alderen 12 år eller derover.

Concizumab virker uafhængigt af FVIII og FIX, da det binder sig til TFPI og forhindrer dermed TFPI-inhibition af FXa, hvilket forlænger koagulationsstartfasen (øger FXa-aktivitet) og muliggør tilstrækkelig trombindannelse til effektiv hæmostase.

Lægemidlet administreres subkutan en gang dagligt og leveres i penne med styrkerne 15, 60, 150 og 300 mg. Behandlingen optitreres i løbet af de første 4 uger, hvorpå plasmakoncentrationen måles og på denne baggrund fastsættes individuel vedligeholdelsesdosis (0,15, 0,20 eller 0,25 mg/kg) med evt. yderligere måling og justering efter 8 uger. Produktresuméet indeholder en omfattende vejledning og skemaer for dosering ift. kropsvægt og individuel dosis.

Behandling med FVIIa eller bypassing agents (APCC) skal seponeres hhv. 12 og 48 timer inden opstart af behandling med concizumab.

Lægemidlet skal opbevares på køl (2-8 °C). Efter ibrugtagning er holdbarheden 4 uger udenfor køleskab [2].

2. Metode

Virksomheden har indsendt dokumentation for concizumab i form af et fase 3 studie (EXPLORER 7), herunder subgruppedata for patienter med hæmofili A og B. For hæmofili A har virksomheden foretaget en indirekte sammenligning (ITC-analyse) med emicizumab (HAVEN 1)

Medicinerådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinerådets metoder og kan danne grundlag for nærværende tillæg.



3. Resultater

3.1 Hæmofili A med inhibitor

3.1.1 Overblik over studier

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen, se Tabel 3-1. Ansøger har yderligere beskrevet HAVEN 5 studiet, som er fase 3 studiet af emicizumab undersøgt i asiatiske patienter, men ikke leveret data for dette. Da det kun er HAVEN 1 studiet der ligger til grund for Medicinrådets behandlingsvejledning vil Medicinrådet alene vurdere sammenligningen mellem emicizumab og concizumab på dette.

Tabel 3-1. Studier af concizumab og emicizumab hos patienter med hæmofili A og inhibitor

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål
EXPLORER 7 [3] (arm 1 og 2)	27 patienter $\geq$ 12 år_med svær hæmofili A og inhibitor ($\geq 0,6$ BU)	Concizumab profylakse (arm 2 n=18) Varighed: 24 uger	Ingen profylakse (arm 1 n=9)	ABR Ophør pga. bivirkninger Tromboemboli Livskvalitet
HAVEN I [4] (arm A og B)	53 patienter $\geq$ 12 år_med svær hæmofili A og højtitret inhibitor (≥ 2 BU)	Emicizumab profylakse (arm A n=35) Varighed: 24 uger	Ingen profylakse (arm B n=18)	ABR Ophør pga. bivirkninger Tromboemboli Livskvalitet

3.1.1.1 EXPLORER 7 (concizumab)

EXPLORER 7 [3] var et ublindet studie hvor patienter med hæmofili A eller B og inhibitor mod hhv. FVIII eller IX blev randomiseret til profylaktisk behandling med concizumab (arm 1) eller ingen profylakse (fortsat on-demand) (arm 2). Det er data fra de to arme, som virksomheden anvender i deres ITC-analyse. Studiet inkluderede patienter ≥ 12 år med hæmofili A og B i alle sværhedsgrader og med inhibitor-titer $\geq 0,6$ BU og mindst 6 dokumenterede blødninger indenfor de sidste 24 uger eller mindst 12 indenfor de sidste 52 uger.



Eksklusionskriterier var bl.a. tidligere tilfælde trombose eller i høj risiko for trombose (fx hyperlipidæmi, diabetes, hypertension, overvægt, rygning eller familær historik). Herudover måtte patienterne ikke have været behandlet med emicizumab indenfor de sidste 6 måneder før screening eller være i ITI-behandling

Yderligere to behandlingsarme (arm 3 og 4) allokerede patienter fra fase 2 studiet (EXPLORER 4), patienter i tidligere profylaktisk behandling med *bypassing agents* eller patienter, som blev screenet efter studiet allerede havde randomiseret et tilstrækkeligt antal patienter

Patienter randomiseret til arm 1 og 2 blev stratificeret efter hæmofili type og blødningsfrekvens (over eller under 9 blødninger) de sidste 24 uger før screening.

Behandling med concizumab blev opstartet med 1,0 mg/kg på dag 1 efterfulgt af en daglig dosis på 0,20 mg/kg i 4 uger efter fulgt af en plasmakoncentrationsmåling med henblik på at fastlægge en individuel vedligeholdelsesdosis i løbet af uge 5-8 på enten 0,15, 0,20 eller 0,25 mg/kg. 74% fortsatte med en vedligeholdelsesdosis på 0,2 mg/kg. 25% blev dosisjusteret til 0,25 mg/kg og 1% til 0,15 mg/kg [3]. Det svarer til en gennemsnitlig vedligeholdelsesdosis på 0,21 mg/kg i resten af studieperioden.

Gennembrudsblødninger blev behandlet med FVIIa (NovoSeven) eller *bypassing agents*.

Studiets primære effektmål var forskel i raten af behandlede blødninger (spontane og traumatiske) mellem arm 1 og 2. Sekundære effektmål var forskellige typer af blødning (fx i led), SF36 domænerne smerte og fysisk funktion efter 24 uger, tromboemboliske hændelser, hypersensitivitet, reaktioner på injektionsstedet og antistofdannelse mod concizumab og farmakokinetik. Sygdomsspecifik livskvalitet (Haem-A-QoL, Hemo-TEM) indgik som et eksplorativt effektmål. Andre patientrelevante effektmål var PROMIS short form og Patient Global Impression PGI.

3.1.1.2 HAVEN I (emicizumab)

HAVEN I [4] var et ublindet 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-demandbehandling med *bypassing agents*, blev randomiseret til ugentlig profylakse med emicizumab i opstartsdosis 3 mg/kg de første 4 uger efterfulgt af vedligeholdelsesdosis 1,5 mg/kg (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, og er derfor ikke relevant.

Inklusionskriterier var patienter med højtiteret inhibitor (≥ 2 BU). Patienterne måtte ikke være i igangværende ITI-behandling. Risiko for eller erkendt tromboembolisk sygdom var eksklusionskriterium

Studiets primære effektmål var forskel i raten af behandlede blødninger mellem arm A og B. Blødninger opstået under profylakse med emicizumab blev behandlet med FVIIa eller APCC. Sekundære effektmål var alle blødninger (behandlede og ikke-behandlede) og livskvalitet målt med forskellige instrumenter.



3.1.2 Baseline karakteristika

Tabel 3-2 viser baseline karakteristika for subgruppen af patienter med hæmofili A og inhibitor i de to studier EXPLORER 7 og HAVEN 1.

Tabel 3-2. Baselinekarakteristika for subgruppen af patienter med hæmofili A med inhibitor

	EXPLORER 7 [3]		HAVEN 1 [4]	
	Ingen profylakse (arm 1, n=9)	Concizumab profylakse (arm 2, n=18)	Emicizumab Profylakse (arm A, n = 35)	Ingen profylakse (arm B, n = 18)
Alder median (min–max) (år)	43 (15-67)	17 (12-61)	38 (12–68)	36 (13–65)
Hæmofili sværhedsgrad, n (%):				
Mild			2 (6)	0
Moderat			2 (6)	0
Svær	9 (100%)	18 (100%)	31 (89)	18 (100)
ABR ≥9 24 uger inden studiet, n % (SD)			24 (69)	13 (72)
Tidligere on-demand:	18,6 (16,9)	32,2 (SD 30,2)		
Tidligere profylakse	87,4 (5,5) [n=1]	26,9 (5,5) n=2/17		
Antal target joints, n (%)				
Ja	3 (33,3)	6 (35,3)	25 (71,4)	13 (72,2)
>1	3 (33,3)	3 (17,6)	18 (72,0)	10 (76,9)
Højeste historiske inhibitor-titer (BU) Median, min–Max	192, n=9 6 (0,3-108)	86.4, n=16 2 (0,3-684)	84,5 (5-1570; n=32)	102 (18–4500; n=16)
≥5 BU, n/N (%)	6 (66,7, n=9)	(29,4), n=5/17	32/35 (91,4)	16/18 (88,9)
Ukendt, n/N (%)	N/A	N/A	3/35 (8,6)	2/18 (11,1)
Tidligere behandlet med ITI, n (%)		N/A	14 (40,0)	7 (38,9)
Episodisk brug af koagulationsprodukt i de 24 uger før studiestart, n (%)	8 (87,5)	16 (88,9)		
APCC			35 (100)	18 (100)
rFVIIa			27 (77,1)	13 (72,2)
FVIII			22 (62,9)	17 (94,4)
Andre			1 (2,9)	0
			1 (2,9)	0



	EXPLORER 7 [3]		HAVEN 1 [4]	
	Ingen profylakse (arm 1, n=9)	Concizumab profylakse (arm 2, n=18)	Emicizumab Profylakse (arm A, n = 35)	Ingen profylakse (arm B, n = 18)
Profylaktisk brug af koagulationsprodukt i de 24 uger forud for studiestart, n (%)	1 (12,5)	2 (11,1)		
APCC				
rFVIIa			0	0
FVIII				
Andre				

3.1.3 Medicinrådets vurdering af studierne sammenlignelighed

Virksomhedens analyse er baseret på patienter med inhibitor, som ikke tidligere har været i profylakse med FVIIa eller APCC.

ABR er opgjort nogenlunde ens i de to studier. Det primære effektmål var i begge studier behandlede ABR opgjort ved 24 uger.

Den mediane alder i hhv. EXPLORER 7- og HAVEN 1-studiet [median, min-max] var 17 år (12-61 år) og 38 (12-68), hvilket indikerer, at patienter i EXPLORER 7-studiet er yngre. Brug af emicizumab (indenfor 180 dage før screening) var eksklusionskriterium, hvilket i praksis har kan have udelukket flere ældre patienter i at deltage. Få patienter i HAVEN 1 havde mild eller moderat hæmofili A, mens alle i EXPLORER havde svær hæmofili A. Blødningsrater inden studiet er opgjort forskelligt og kan derfor ikke sammenlignes, men langt flere patienter i HAVEN 1 havde haft blødning i mindst et mål-led. Median inhibitor var markant højere i HAVEN 1 sammenlignet med EXPLORER.

Alt i alt er forskellene mellem studierne til fordel for concizumab med risiko for, at ABR underestimeres ift. emicizumab.

3.1.4 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

Ansøger har udført en ujusteret forankret indirekte sammenlignede analyse (Bucher's analyse) via de to studiers kontrolarme (ingen profylakse).

Medicinrådet vurderer, at denne i en vis grad justerer for forskellene i de prognostiske faktorer mellem studiepopulationerne.

3.1.5 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.



Tabel 3-3 Concizumab vs. Emicizumab ved hæmofili A med inhibitor

	Concizumab profylakse (n=18)	Emicizumab profylakse (n=35)	Absolut forskel	Relativ forskel#
ABR – behandlede mean (95 % CI)	1,6 (0,89; 2,83) 16,7 vs. ingen profylakse	2,9 (1,7; 5,0) 20,7 vs. ingen profylakse	4,0	0,75 (0,26; 2,21)
ABR alle mean (95 % CI)	4,8 (2,8; 8,3) 15,2 vs. ingen profylakse	5,5 (3,6; 8,6) 19,1 vs. ingen profylakse	3,9	1,20 (0,44; 3,33)
Ophør pga. bivirkninger*	1/78 (1 %) ^a	3/75 (4 %) ^b	3 %	-
Tromboemboli	0 (1 ikke alvorlig) ^c	4 ^b		
Haem-A-QoL total score	22,6 point (2,7; 42,5).	10 point		

a. concizumab: Baseret på alle i studieprogrammet af med hæmofili A og inhibitor.

b. Emicizumab: Begge studiearme der inkluderer patienter med inhibitor (arm A og C). De 4 alvorligere tilfælde af tromboemboli (alle i arm C) opstod efter behandling APCC i doser større end 100 IE/kg, hvilket nu er kontraindiceret.

c. Concizumab. I hele studieprogrammet var der 6 tilfælde af tromboembolii blandt af 320 patienter. Heraf flere alvorlige tilfælde hos samme patient.

3.1.5.1 Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk)

Concizumab vs. ingen profylakse

Den gennemsnitlige estimerede ABR for behandlede blødninger var 1,6 efter 24 ugers behandling med concizumab sammenlignet med 18,3 efter ingen profylakse. Altså en absolut forskel i gennemsnitlig ABR på 16,7. Den relative forskel var 0,09 (se Tabel 3-4). Forskellen var signifikant på trods af, at studiet ikke havde statistisk styrke til at påvise statistisk signifikante forskelle for subgrupperne [5]. Tilsvarende resultat ses for alle blødninger.

Den mediane ABR er kun opgjort for den samlede patientgruppe med hæmofili A og B, og forskellen for alle ABR (8,3) overstiger her den mindste kliniske relevante forskel (5). Den mediane forskel i ABR for hæmofili A alene er formentlig større vurderet ud fra gennemsnitstallene for hæmofili A og B.

**Tabel 3-4 Resultater for concizumab EPAR [5] og EXPLORER [3]**

	Concizumab profylakse (arm 2)	Ingen profylakse (arm 1)	Absolut forskel	Relativ forskel
Kun hæmofili A				
ABR – behandlede mean (95 % CI)	1,6 (0,89; 2,83) n=18	18,3 (10,2; 32,9) n=9	16,7	0,09 (0,04; 0,18) p=0,001
ABR alle mean (95 % CI)	4,8 (2,8; 8,3) n=18	20,0 (9,6; 41,6) n=9	15,2	0,24 (0,11; 0,56)
Både hæmofili A og B [ansøgning]				
ABR – alle median (IQR)	2,6 (0,0; 5,5) n=33	10,9 (6,5; 20,2) n=19	8,3	?

Emicizumab vs. ingen profylakse

Den gennemsnitlige estimerede ABR for behandlede blødninger var 2,9 efter 25 ugers behandling med emicizumab sammenlignet med 23,3 efter ingen profylakse. Altså en absolut forskel i gennemsnitlig ABR på 20,7. Den relative forskel var 0,09 (se Tabel 3-5). Forskellen var signifikant på trods af, at studiet ikke havde statistisk styrke til at påvise statistisk signifikante forskelle for subgrupperne

Tabel 3-5 Resultater Emicizumab [4]

	Emicizumab profylakse (arm A) n=35	Ingen profylakse (arm B) n=18	Absolut forskel	Relativ forskel
Kun hæmofili A				
ABR – behandlede mean (95 % CI)	2,9 (1,7; 5,0)	23,3 (12,3; 43,9)	20,4	0,13
ABR alle mean (95 % CI)	5,5 (3,6; 8,6)	28,3 (16,8; 47,8)	19,1	0,2

Concizumab vs. Emicizumab

Den naive forskel i gennemsnitlig behandlede ABR mellem de to aktive behandlingsarme concizumab og emicizumab er 1,3 til fordel for concizumab. Justeret for forskellene i kontrolgrupperne (ingen profylakse) er den absolutte forskel 4,0 til fordel for concizumab. Forskellen på de to tal skyldes forskelle i ABR mellem kontrolarmene (ingen profylakse), og den relative forskel er ikke statistisk signifikant. Tilsvarende resultater ses for alle blødninger.



Tabel 3-6. Concizumab vs. emicizumab ved hæmofili A med inhibitor

	Concizumab profylakse (arm 2) n=18	Emicizumab profylakse (arm A) n=35	Absolut forskel	Relativ forskel#
ABR – behandlede mean (95 % CI)	1,6 (0,89; 2,83) Vs. ingen 16,7	2,9 (1,7; 5,0) Vs. ingen 20,7	1,3 4,0	0,75 (0,26; 2,21)
ABR alle mean (95 % CI)	4,8 (2,8; 8,3) Vs. ingen 15,2	5,5 (3,6; 8,6) Vs. ingen 19,1	0,7 3,9	1,20 (0,44; 3,33)

Normal likelihood, identity link (LN rate ratio and SE)

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har i protokollen for hæmofili A defineret den mindste kliniske relevante forskel i median ABR som 5 for alle blødninger. Forskellen mellem concizumab og emicizumab er kun opgjort som den gennemsnitlige ABR, men er mindre end 5 og ikke statistisk signifikant.

Medicinrådet vurderer på denne baggrund, at effekten af concizumab på ABR som minimum er ligeværdig med effekten af emicizumab.

3.1.5.2 Ophør pga. bivirkninger (kritisk)

I det samlede studieprogram indgik 78 patienter med hæmofili A og inhibitor. Heraf ophørte 1 (1 %) med concizumab pga. en bivirkning (hypersensitivitet) [3,5]. Til sammenligning ophørte 3/75 (4 %) af patienterne i HAVEN 1 (aktive behandlingsarme A og C). Der blev rapporteret 9 (ca. 12 %) alvorlige uønskede hændelser, men ingen fatale hændelser.

EMA har rapporteret bivirkninger af concizumab på baggrund af de poolede data for i alt 320 unikke patienter, da de vurderer, at der ikke er set substantiel forskel i sikkerhedsprofilen på tværs af studierne (inkl. patienter uden inhibitor). Heraf har 189 været eksponeret for concizumab i mere end 6 måneder, 189 mere end 12 måneder og 49 mere end 24 måneder (415 personår). For disse patienter oplevede 45 (14 %) mindst en alvorlig uønskede hændelser (hyppigt pga. tilskadekomst), heraf var 5 (ca. 2 %) fatale. Kun et tilfælde (*Intra-abdominal haemorrhage* hos patient med hæmofili A uden inhibitor) blev vurderet som muligt relateret til behandlingen af investigator. Hos 10 (3 %) patienter medførte den uønskede hændelse ophør med behandlingen og 39 (12 %) medførte det midlertidig afbrydelse af behandlingen med concizumab. De fleste hændelser skyldtes infektioner som også hyppigt ses i den almindelige befolkninger, herunder COVID-19 eller hændelser, som typisk ses ved selve sygdommen.



Medicinrådets vurdering

Der var meget få tilfælde af behandlingsophør pga. bivirkninger ved concizumab som ikke adskilte sig klinisk relevant fra emicizumab (forskel < 5 %-point).

3.1.5.3 Tromboemboli (vigtigt)

Kun en patient med hæmofili A og inhibitor oplevede en ikke-alvorlig tromboembolisk hændelse. Til sammenligning oplevede i alt 4 patienterne i HAVEN 1 (aktive behandlingsarme A og C) en alvorlig tromboembolisk hændelse, men alle var forbundet med infusion af APCC i høje doser.

Tromboemboliske hændelser ved behandling med concizumab opstod hos 6 ud af de 320 patienter (2 %), som EMA rapporterer sikkerhedsdata for. En enkelt patient med hæmofili A (uden inhibitor) oplevede flere alvorlige tromboemboliske hændelser (DVT, PE og Superficiel vene thrombose, hemiparese og AMI).

Medicinrådets vurdering

Der var ingen alvorligere tromboemboliske hændelser i studierne relateret til behandlingen, og kun et ikke-alvorligt tilfælde for concizumab. Medicinrådet bemærker, at patienter med risikofaktorer for trombose var ekskluderet fra studierne. Se uddybning af Medicinrådets andre overvejelser i afsnit 3.3

3.1.5.4 Livskvalitet (vigtigt)

Livskvalitet for concizumab er kun rapporteret samlet for hæmofili A og B

SF-36

Der var ikke signifikant forskel efter 24 uger mellem concizumab og ingen profylakse for domænerne smerte (numerisk forskel 7 point) og fysisk funktion (numerisk forskel 3,3 point) [5].

SF-36 er ikke anvendt for emicizumab.

Haem-A-QoL

Ved 24 uger blev der observeret en forbedring i Haem-A-QoL total score mellem concizumab vs. ingen profylakse på 22,6 point (2,7; 42,5). For domænet fysisk helbred var forskellen 15,7 point (-20,5; 51,8).

Til sammenligning var effekten for emicizumab vs. ingen profylakse (arm 1 og 2) 10 point for Haem-A-QoL total score og 21,6 point (7,9; 35,2; $p=0.003$) for fysisk helbred.

Medicinrådets vurdering

Resultaterne for begge lægemidler viser begge en klinisk relevant forbedring i Haem-A-QoL sammenlignet med ingen profylakse. Når man sammenligner tallene for de to lægemidler, taler resultaterne for total score umiddelbart til fordel for concizumab (forskel 12,6 point), mens scoren for fysisk helbred umiddelbart taler lidt til fordel for emicizumab (forskel 5,9 point). Patientgrupperne er dog ikke sammenlignelige, da der bl.a. var flere ældre patienter i emicizumab-studiet og de havde flere af target joints.



3.1.6 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav. Studierne er forbundet med risiko for bias (ublandet design, selvvrurderet ABR og livskvalitet), hvilket giver anledning til at nedgradere evidensen med ét niveau. Herudover, da der er tale om en indirekte sammenligning mellem concizumab og emicizumab via studierne kontrolarme (ingen profylakse) med væsentlige forskelle mellem studiepopulationerne, der kan have betydning for den estimerede forskel i ABR (kritiske effektmål) til fordel for concizumab. Derfor nedgraderes ét niveau for indirekte evidens. Endelig nedgraderes det relative effektestimat for ABR med et niveau pga. upræcist estimat.

3.2 Hæmofili B med inhibitor

3.2.1 Overblik over studier

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen, se Tabel 3-7.

Ansøger har også beskrevet NOVOSEVEN-PPX, der et dobbeltblindet RCT, hvor patienter med hæmofili A eller B blev randomiseret til FVIIa i to forskellige doser som sekundær profylakse hos patienter med hæmofili A eller B og højt titret inhibitorer (> 2 BU/ml). studiet inkluderer også patienter under 12 år, og der er ikke separate data for patienter med hæmofili B, som også kun udgjorde en ud af de 11 patienter, som var randomiseret til profylakse 90 µg/kg. Medicinrådet anvender derfor ikke studiet i sin vurdering.

Tabel 3-7. Studie af concizumab hos patienter med hæmofili B og inhibitor

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål
EXPLORER 7	Patienter fra 12 år med hæmofili B og inhibitor mod FIX	Concizumab profylakse	Ingen profylakse	ABR Ophør pga. bivirkninger Tromboemboli Livskvalitet

3.2.1.1 EXPLORER 7

Se afsnit 3.1.1, hvor studiet er beskrevet. Baselinekarakteristika for subgruppen af patienter med hæmofili B er vist i Tabel 3-8 og synes at være nogenlunde sammenlignelige.



Tabel 3-8. Baselinekarakteristika for subgruppen af patienter med hæmofili B fra EXPLORER 7

	Ingen profylakse (arm 1) n=10	Concizumab profylakse (Arm 2) n=15
Alder,		
<18 år, n (%)	6 (31,6)	18 (54,5)
≥18-64, n (%)	12 (63,2)	15 (45,5)
≥65, n (%)	1 (5,3)	0 (0)
Blødningshændelser i de 24 uger forud for studiestart		
ABR under profylaktisk behandlingsperiode n (SD)	- 8,2 (SD 12,6) (n=5)	13,0 (SD 18,4) 10,3 (SD 10,6) (n=11)
ABR under on-demand behandling n (SD)		
Højeste historiske inhibitor-titer (BU) Median, min-max ≥2 BU	105, n=7, Median 8, min - max: 0-105, P25 1,33-P75 56	2019, n=14, Median 4,85, min-max: 2.3- 58, P25 2.3-P75 58
Sværhedsgrad af hæmofili ved baseline, n (%):	HBwl, uanset sværhedsgrad (n=53 HBwl)	
Antal target joints, n (%)	N/R	
Ja, ≥ 3 gange indenfor de sidste 6 måneder		
Tidligere behandlet med ITI, n (%)	N/A (igangværende eller planlagt behandling med ITI var et eksklusionskriterie i studiet). Ingen historisk data registreret	

3.2.2 Databehandling og analyse

Vurderingen er baseret på data for subgruppen fra EXPLORER 7.

3.2.3 Resultater pr. effektmål

3.2.3.1 Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk)

Den gennemsnitlige estimerede ABR for behandlede blødninger var 2,2 efter 24 ugers behandling med concizumab sammenlignet med 7,2 efter ingen profylakse. Altså en absolut forskel i gennemsnitlig ABR på 5,0. Den relative forskel var 0,31 (se Tabel 3-9). Studiet havde ikke statistisk styrke til at påvise statistisk signifikante forskelle for subgrupperne [5].



Tabel 3-9 Concizumab vs. ingen profylakse [5]

	Concizumab profylakse (arm 2) n=15	Ingen profylakse (arm 1) n=10	Absolut forskel	Relativ forskel
ABR – behandlede mean (95 % CI)	2,2 (0,8; 6,5)	7,2 (2,6; 20,1)	5,0	0,31 (0,07; 1,36) p=0,12
ABR alle mean (95 % CI)	4,6 (2,1; 10,0)	8,6 (3,8; 19,6)	4,0	0,53 (0,17; 1,64)

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har ikke prædefineret en mindste klinisk relevant forskel for patienter med hæmofili B og inhibitor, da der ikke tidligere fandtes en forebyggende behandling hertil. For patienter uden inhibitor er den mindste kliniske relevante forskel defineret i protokollen som en median ABR på 3 for alle blødninger. Den mediane ABR er ikke opgjort separat for hæmofili B. Medicinrådet vurderer dog, at den gennemsnitlige reduktion i ABR (alle blødninger) ift. ingen profylakse er klinisk relevant

3.2.3.2 Ophør pga. bivirkninger (kritisk)

Ifølge EPAR'en er der for i alt 53 patienter med hæmofili B og inhibitor rapporteret tre patienter (6 %) som ophørte med concizumab pga. uønskede hændelser, men disse er ikke nødvendigvis relateret til behandlingen.

Der blev rapporteret 17 (ca. 32 %) alvorlige uønskede hændelser, og 4 (ca. 8 %) fatale hændelser (ikke nødvendigvis relateret til behandlingen) [5].

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilen er acceptabel

Tromboemboli

En patient med hæmofili B og inhibitor oplevede en ikke-alvorlig tromboembolisk hændelse. Der var ingen alvorlige tilfælde.

3.2.3.3 Livskvalitet (vigtigt)

Se afsnit under hæmofili A.

3.2.4 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav. Studiet er forbundet med risiko for bias (ublandet design, selvvalideret ABR og livskvalitet), hvilket giver anledning til at nedgradere evidensen for ABR med ét niveau. Estimerne for ABR er desuden usikre, da der er tale om en meget lille subgruppe og deraf meget bredde konfidensintervaller, hvilket medfører nedgradering af evidensen to niveauer for upræcist estimat.



3.3 Andre overvejelser

Nyopstået inhibitor mod FVIII hos patienter over 12 år vil være ekstremt sjældent og derfor er der i praksis ingen patienter i målgruppen, der ikke i forvejen behandles med emicizumab.

Skift fra anden profylaktisk behandling

Der er ingen erfaring med at skifte fra emicizumab, som stort set alle patienter over 12 år med eksisterende inhibitor anvender i dag, og ej heller ingen vejledning i EMA's produktresumé.

FDA anbefaler, at man tager højde for halveringstiden af tidligere produkt, og det [Canadiske produktresumé \(afsnit 4.1\)](#) anbefaler konkret, at emicizumab skal seponeres 6 måneder inden start af concizumab. Det stemmer overens med eksklusionsskriterierne i EXPLORER 7 studiet, og med, at det som tommelfingerregel tager ca. 20 uger før emicizumab er elimineret (5 x en halveringstid på ca. 4 uger).

Håndtering af blødning ved kirurgi og akut sygdom

Fagudvalget er bekymret for risikoen for trombose ved concizumab. Af det danske produktresumé fremgår: *'tilfælde af ikke-fatale arterielle og venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret hos patienter med multiple risikofaktorer, herunder høje eller hyppige doser af behandling for gennembrudsblødning. Der kan også være risiko for tromboemboliske hændelser ved f.eks. fremskreden aterosklerotisk sygdom, knusningsskade, cancer eller septikæmi'*.

Endelig er der indtil videre kun spinkel erfaring i forbindelse med større kirurgiske indgreb. Det fremgår således af produktresuméet, at concizumab skal seponeres mindst 4 dage før indgrebet.

3.4 Øvrige forhold

Concizumab penne skal ligesom emicizumab opbevares i køleskab indtil brug. Holdbarhed udenfor køleskab (max 30 grader) er 4 uger. Til sammenligning kan uåbnede hætteglas med emicizumab tages ud og sættes tilbage på køl igen så længe det sammenlagt ikke opbevares mere end 7 dage uden for køleskab (max 30 grader). Det gør det fx muligt at tage medicinen midlertidigt ud af køleskabet i forbindelse med rejser.

Concizumab skal optitreres over 4 uger og herefter justeres efter plasmakoncentrationsmåling, som ikke er en rutineanalyse i dag. Vedligeholdelsesdosis administreres daglig.

Emicizumab administreres ugentligt og hos nogle patienter hver 2. eller 4. uge, hvilket de fleste patienter vil foretrække fremfor daglig subkutan injektion.



Medicinrådets vurdering

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter (og forældre til pædiatriske patienter) vil foretrække subkutan injektion én gang ugentlig med emicizumab frem for daglig injektion med concizumab, men begge er at foretrække fremfor daglige intravenøse infusioner med APCC.

Fagudvalget lægger vægt på, at emicizumab og concizumab (til forskel fra APCC) ikke er plasmaderiverede, hvilket minimerer risikoen for smitteoverførsel. Derudover medfører den subkutane administration lavere risiko for komplikationer samt mulighed for bedre adhærens.

4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

4.1 Hæmofili A med inhibitor

Medicinrådet vurderer, at concizumab ikke kan ligestilles med emicizumab, som de fleste patienter med inhibitor mod FVIII anvender i dag.

Medicinrådet vurderer, at den forebyggende effekt mod blødninger er sammenlignelig, men lægger vægt på:

- Manglende erfaring med skift fra emicizumab, der muligvis bør seponeres 5-6 måneder inden start af behandling med concizumab
- Risiko for trombose hos patienter med risikofaktorer for trombose eller ved knogletraume, cancer eller sepsis
- Spinkel erfaring i forbindelse med større kirurgiske indgreb (seponeres mindst 4 dage før indgreb)

Concizumab kan dog overvejes frem for APCC til patienter fra 12 år, der ikke kan tåle emicizumab (allergi eller udvikler ADA), og indplaceres i behandlingsvejledningen som vist i Tabel 4-1.

Tabel 4-1. Lægemidler til profylakse hos patienter med hæmofili A ved inhibitor

Anbefaling	Lægemidler
Anvend til 90 % af populationen*	Emicizumab (Hemlibra)
Overvej	Concizumab (kun patienter ≥ 12 år)*
Anvend ikke rutinemæssigt	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.

*Kun EMA-indikation til patienter fra 12 år.



4.2 Hæmofili B med inhibitor

Medicinerådet vurderer, at concizumab kan anvendes som profylaktisk hjemmebehandling til patienter fra 12 år med inhibitor, indtil patienten har genvundet tolerance overfor FIX. Det er en patientgruppe, hvor der ikke findes en forebyggende behandling i dag. Hvis en blødning opstår, er alternativet at søge skadestue for at modtage intravenøs behandling med eptacog alfa (Faktor VIIa, NovoSeven).

Medicinerådet vurderer, at concizumab hos denne patientgruppe har en klinisk relevant forebyggende effekt mod blødninger, der opvejer risikoen for bivirkninger, herunder risikoen for tromboemboli. Derfor indplaceres concizumab i behandlingsvejledningen som vist i Tabel 4-2.

Medicinerådet kan på baggrund af lægemiddelomkostningerne (herunder den tilbudte pris) vurdere, at et lægemiddel, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal anbefales i en lægemiddelrekommandation, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

Tabel 4-2. Lægemidler til profylakse hos patienter med hæmofili B ved inhibitor

Anbefaling	Lægemiddel	dosis
Anvend	Concizumab (kun patienter ≥ 12 år)*	Individuel dosering monitoreres efter plasmakonzentrationsmåling

*Kun EMA-indikation til patienter fra 12 år.



5. Referencer

1. Protokol for behandlingsvejledning for hæmofili A version 10 [internet]. [citeret 26. juni 2025]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/hxhbyxhn/protokol-for-behandlingsvejledning-for-haemofili-a-vers-10_adlegacy.pdf
2. EMA. Alhemo: EPAR - Produkt information [internet]. EMA; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/alhemo-epar-product-information_da.pdf
3. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(9):783–94.
4. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(9):809–18.
5. alhemo-epar-public-assessment-report_en.pdf [internet]. [citeret 26. juni 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alhemo-epar-public-assessment-report_en.pdf



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdomme	
Forperson	Indstillet af
Eva Funding <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Hæmatologisk Selskab og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Peter Buur van Kooten Niekerk (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland – behandling af voksne
Torben Stamm <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland – behandling af børn
Rune Larsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rikke Holck Hansen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Johanne Andersen Højbjerg <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Anders Abildgaard <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Ole Mark <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Christian Krog Madsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	3. september 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk