

**REGIONAL LÄKEMEDELSRIKTLINJE**

Process	3.3.9	Godkänt datum	2023-05-16
Skapad av	NAG LOK	Version	1
Godkänd av	Läkemedelsrådet		
Gäller för	Utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne	Gäller fr.o.m.	2023-05-16
		Gäller t.o.m.	2025-05-15

## Användning av läkemedel vid hemofili med särskilt fokus på Hemlibra (emicizumab)

### 1 Sammanfattning och rekommendation

- Behandlingen initieras och utvärderas av behandlande läkare vid respektive koagulationsmottagning/hemofilicenter på multidisciplinär hemofilikonferens.
- Patienten och/eller patientens vårdnadshavare är väl införstådda med hur den förebyggande behandlingen kommer att genomföras och hur eventuella blödningstillfällen behandlas.
- Patienten följs vid en av enheterna för högspecialiserad vård, och behandlingsteamet där ansvarar för behandlingsstart och uppföljningen av behandlingsresultat
- Patienten ska följas i det nationella kvalitetsregistret för hemofili (Svenska Hemofiliregistret) som utvidgats för emicizumab-behandling. Detta möjliggör utvärdering av given behandling, blödningar och ledhälsa mätt med funktionell och ultraljudsbaserad ledscore
- Den rekommenderade dosen emicizumab är 3 mg/kg en gång per vecka under de första 4 veckorna (laddningsdos). Därefter följt av underhållsdosering med antingen 1,5 mg per kg en gång per vecka, 3 mg per kg varannan vecka, eller 6 mg per kg var fjärde vecka. Både doseringen av FVIII och emicizumab är baserade på kroppsvikt. I klinisk praxis används dock alltid hela injektionsflaskan vid behandling i likhet med vad som görs vid behandling med FVIII koncentrat. Doseringsintervallet kan justeras så att dosen motsvarar 1,5 mg per kg per vecka för att undvika kassationen och således minska läkemedelskostnaden.

*Tabell 1: Årskostnad/patient med profylaktisk behandling i miljoner kronor (brutto)*

<b>Patientvikt</b>	<b>Hemlibra</b>	<b>NovoEight</b>
10 kg	0,64	0,20–0,59 dos 20–60 E/kg 3 gånger/vecka
70 kg	4,41	1,17–2,72 dos 20–50 E/kg 3 gånger/vecka

Även sett till nuvarande nationellt framförhandlade avtalspriser blir årskostnaden för Hemlibra betydligt högre än för NovoEight.

- Enligt denna riktlinje är 20 – 25 skånska patienter aktuella för emicizumab som profylaktisk behandling.

## Innehåll

Användning av läkemedel vid hemofili med särskilt fokus på Hemlibra (emicizumab).....	1
1 Sammanfattning och rekommendation .....	1
2 Prioriterade patienter .....	4
3 Bakgrund .....	5
4 Läkemedelsbehandling med FVIII-koncentrat .....	5
5 Komplikationer till läkemedelsbehandling med FVIII-koncentrat .....	6
6 Långtidseffekter av hemofili .....	6
7 Emicizumab.....	7
8 Vetenskaplig bakgrund.....	7
9 Bedömning av klinisk effekt, resurspåverkan och osäkerhet kring långtidsbehandling .....	8
10 Författare .....	9

## 2 Prioriterade patienter

Beslut om behandling med emicizumab ska fattas vid multidisciplinära hemofilikonferenser vid respektive hemofilicentra och vara del av den individualiserade behandlingsplan som utformas för varje patient. Nedanstående rekommendationer utgör stöd för dessa behandlingsbeslut.

Samtliga patienter med svår hemofili A och persisterande inhibitorer rekommenderas profylaktisk behandling med emicizumab.

Till patienter med svår hemofili A utan inhibitorer rekommenderas profylaktisk behandling med emicizumab i följande situationer:

- Vid initiering av profylax hos barn med svår hemofili A med eller utan faktor VIII för att ge optimalt skydd mot blödningar
- Svårigheter med venaccess och/eller behov av subkutan venport, där profylaktisk behandling med faktorkoncentrat försvåras av denna anledning.
- Otillräcklig effekt av profylaxbehandling med faktor-VIII-koncentrat

Patienter med svår hemofili A och välfungerande behandling med FVIII-koncentrat bör rutinmässigt inte byta behandling, men på individuell basis kan övergång till emicizumab övervägas för patienter med svår hemofili A baserad på fysisk aktivitet, yrke, komorbiditet, låg livskvalitet eller bristande följsamhet till behandling med faktorkoncentrat.

För barn och ungdomar kan emicizumab övervägas, efter individuell bedömning, som ett behandlingsalternativ med syfte att minska tillsynsbehov och öka möjlighet att självständigt delta i vanliga aktiviteter.

Behandling med emicizumab kan övervägas även till patienter med moderat hemofili A i enlighet med ovanstående i de fall där den kliniska bilden hos patienten motsvarar den hos dem med svår hemofili A.

Behandling med emicizumab är i nuläget INTE godkänt enligt EMA för

- Patienter med mild hemofili A
- Patienter med förvärvad hemofili A

### 3 Bakgrund

Hemofili är en medfödd blödningssjukdom som främst drabbar män och som beror på brist på koagulationsfaktor VIII (FVIII), hemofili A eller IX (FIX), hemofili B. De följande rekommendationerna avser behandling av hemofili A, då emicizumab enbart kan användas vid hemofili A.

Hemofili A indelas i tre olika svårighetsgrader beroende av koagulationsfaktornivå. Vid svår hemofili A har patienten <1% av normal mängd av koagulationsfaktor VIII i blodet vilket medför en kraftigt ökad blödningstendens. Blödningar kan uppstå spontant eller efter mindre trauma vanligtvis i hud, slemhinnor, muskler och leder, men även i inre organ såsom hjärna. För att skydda mot dessa blödningar ges profylaktisk behandling med faktor VIII koncentrat (FVIII-koncentrat) intravenöst flera gånger per vecka. Ett antal patienter med moderat hemofili A har samma blödningstendens som de med svår hemofili A, trots högre mängd av koagulationsfaktor VIII i blodet.

Av 800 svenska barn och vuxna med hemofili A har drygt hälften svår eller moderat form. Hemofilivården i Sverige är uppbyggd enligt riktlinjer från World Federation of Hemophilia (WFH) och Nordic Haemophilia Council. Patientvården är centraliserad till tre hemofilicentra i Sverige (Karolinska Universitetssjukhuset, Skåne Universitetssjukhus och Sahlgrenska Universitetssjukhuset).

### 4 Läkemedelsbehandling med FVIII-koncentrat

Sverige har varit ett föregångsland och introducerade profylaktisk behandling redan på 1960-talet och har sedan dess praktiserat och rekommenderat sjukhembehandling med faktor VIII-koncentrat. Målsättningen är att starta profylaktisk behandling vid ca ett års ålder och innan ledblödningar uppstår. Behandlingen med FVIII-koncentrat ges intravenöst via en perifer ven oftast varannan dag, men anpassas individuellt beroende på läkemedlets halveringstid, blödningstendensen samt fysisk aktivitet.

FVIII-koncentrat med förlängd halveringstid har fått ökad användning sedan 2016, eftersom de kunnat ges med något längre intervall (3 gånger/vecka för barnen och 2 gånger/vecka för vuxna) och/eller möjliggjort högre dalkoncentrationer av FVIII och därigenom bättre skydd mot blödningar. Vid svårigheter med att administrera perifera intravenösa injektioner används subkutan venport. Intravenösa injektioner med faktor VIII

koncentrat ger ett bra skydd mot blödning men den skyddande effekten avtar oftast inom några dagar. Trots regelbunden profylax förekommer blödningar, främst i leder och muskler, oftast efter trauma. Vid blödning, liksom vid trauma särskilt mot huvud och buk, krävs behandling med extradoser av faktorkoncentrat. Besök på akutmottagning och inläggande sjukhusvård kan krävas. Barn med svår hemofili har även behov av resurs på förskolan och använder hjälm för att skydda mot trauma mot huvudet.

## 5 Komplikationer till läkemedelsbehandling med FVIII-koncentrat

Behandling med FVIII-koncentrat kan kompliceras av utveckling av antikroppar mot FVIII (så kallade inhibitorer) vilket leder till utebliven effekt av behandlingen och ökad risk för blödningar. Blödningar måste då stoppas med så kallade ”bypass-läkemedel”. Bypass-läkemedlen är betydligt mer kostsamma, oftast inte lika effektiva som faktorkoncentraten och svårare att monitorera.

## 6 Långtidseffekter av hemofili

Även om profylax med faktorkoncentrat använts i mer än 50 år och successivt förbättrats har många patienter även utan inhibitorer och trots regelbunden profylax i vuxen ålder, tecken på ledsador (hemofiliartropati), särskilt i fotleder. Med aktuell behandlingsregim det vill säga start av profylax vid 1 års ålder och förhållandevis snabb upptrappning till behandling varannan dag är dessbättre uttalade ledsador sällsynt. Dock ses fortfarande hos vissa patienter tidiga tecken på ledsada, även utan kända blödningar, som eventuellt kan leda till mer uttalade besvär som begränsar livskvaliteten och den fysiska aktiviteten i högre och framför allt vuxen ålder. Således finns utrymme till förbättrad behandling som skyddar mot blödningar. De patienter som kommit till Sverige från länder utan möjlighet till tidig start av profylaxbehandling har ofta kroniska ledsador redan från förskoleåldern med ökad tendens till återkommande blödningar.

Smärtsamma ledsador och återkommande blödningar påverkar utbildning och arbetsförmåga. Enligt data från Svenska Hemofiliregistret har cirka 40% av våra vuxna patienter med svår hemofili utan inhibitorer tecken på ledsador i en eller flera leder (definierat enligt funktionell ledscore, HJHS score, >6 poäng). Merparten av patienterna har dock inte erhållit den behandling vi i dag anser vara golden standard. Golden standard är start vid 1 års ålder med faktor VIII koncentrat och med målet att ge behandling

varannan dag, så att faktornivån som lägst är 3%, men det kan vara svårt att nå dessa dalkoncentrationer hos barn på grund av kortare halveringstid hos dem.

## 7 Emicizumab

Ett nytt läkemedel, emicizumab (Hemlibra), har introducerats under de senaste åren. Emicizumab är en humaniserad rekombinant bispecifik antikropp, som har samma funktion i blodet som FVIII: emicizumab binder aktiverad koagulationsfaktor IX och X och ersätter den funktion som aktiverad Faktor VIII har i koagulationssystemet och som behövs för effektiv hemostas oavsett om det finns inhibitorer eller ej.

Behandling med emicizumab ges subkutant och har lång halveringstid, vilket möjliggör glesa injektioner (veckovis eller upp till månadsvis). Efter en upptrappingsfas nås efter några veckor en steady-state-nivå som till skillnad från behandling med faktor VIII-koncentrat kännetecknas av en platófas, det vill säga inte toppar och dalar. Vid blödningar och/eller större kirurgiska ingrepp ska tilläggsbehandling med faktor VIII koncentrat eller by-passbehandling alltid övervägas.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) godkände emicizumab den 23e februari 2018. Emicizumab har sedan september 2018, efter beslut från TLV, ingått i läkemedelsförmånen med begränsad subvention för behandling av patienter vars inhibitorutveckling inte hävts trots upprepad immuntoleransbehandling, ITI. Inom ramen för regionernas gemensamma samverkan kring läkemedel har trepartsöverläggningar genomförts mellan regionerna, företaget och TLV i samband med förmånsansökan för emicizumab vilket ledde i maj 2022 till att emicizumab ingår i högkostnadsskyddet för behandling av patienter (både barn och vuxna) med svår hemofili A med och utan inhibitorer. Sedan emicizumab fick indikationen moderat hemofili A i januari 2023 omfattas även denna indikation av det tidigare förmånsbeslutet.

## 8 Vetenskaplig bakgrund

Effekt och säkerhet av emicizumab har säkerställts via fyra kliniska Fas III-prövningar. HAVEN 1 inkluderade 113 patienter med hemofili A och inhibitorer medan HAVEN 2 evaluerade effekt av emicizumab hos 88 barn med hemofili A och inhibitorer. Båda studierna visade bra skydd mot blödningar. HAVEN 3-studien, en randomiserad, öppen, multicenter, fas III-

studie med 152 pojkar och män  $\geq 12$  år med svår hemofili A utan inhibitorer mot faktor VIII jämförde emicizumab med antingen episodisk (vid behov) eller profylaktisk behandling. Studien visade att emicizumab var minst lika effektiv som FVIII-profylax, de flesta med emicizumab hade inga blödningstillfällen under 6 månaders uppföljning. HAVEN 4 visade att månadsvis injektion av emicizumab hade bra blödningsförebyggande effekt på 48 patienter  $\geq 12$  år med eller utan inhibitorer. Preliminära långtidsdata från alla fyra studier (HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 och HAVEN 4) visar att blödningstendensen minskar när behandlingstiden förlängs (mindre än ett blödningstillfälle per år efter 24 veckors behandling).

Biverkningsdata från alla HAVEN-studierna visade att reaktioner vid injektionsstället, huvudvärk, diarré, muskelsmärta och feber var de vanligaste biverkningarna, medan 1–3,5% utvecklade antikroppar mot emicizumab, en patient avslutade behandlingen på grund av antikroppar. Trombos eller trombotisk mikroangiopati var sällsynt och var associerad med samtidigt behandling med ett by-pass-läkemedel (Feiba) hos patienter med inhibitorer.

Enligt senaste data får 12 500 patienter denna behandling globalt och real-world data överensstämmer med resultaten i HAVEN-studierna (Mahlangu et al. Haemophilia. 2022;28(Suppl. 4):103–110).

## 9 Bedömning av klinisk effekt, resurspåverkan och osäkerhet kring långtidsbehandling

Baserad på kliniska prövningar samt klinisk erfarenhet av emicizumab hos barn och vuxna med hemofili A och inhibitorer förväntas behandlingen i genomsnitt ge färre än en behandlingskrävande blödning per år. Emicizumab är långverkande och ger stabila skyddande nivåer även vid glesa injektioner. Med emicizumab når barn och vuxna aldrig den högre skyddande nivån mot blödningar som nås efter infusion av faktor VIII koncentrat, men inte heller den lägre nivån som nås före infusion av ny faktor VIII-dos. Mot bakgrund av detta förväntas inte längre resurs av hemofiliskäl behövas för förskolebarn med denna behandling. Eftersom behandlingen ges subkutant veckovis eller glesare, och intravenösa injektioner inte krävs för profylax, minskar även barnens omvårdnadsbehov vilket kan påverka indikationen för omvårdnadsbidrag och föräldrarna behöver vid övergång informera Försäkringskassan.



Att lära familjer att ge intravenösa injektioner med faktorkoncentrat i hemmet är tidskrävande för både föräldrarna och för sjuksköterskorna på Barnkoagulationsmottagningen, eftersom denna träning initialt innebär veckovisa sköterskebesök och det tar ca 6–12 månader innan föräldrarna kan sköta behandlingen självständigt i hemmet. För att lära ut subkutan injektionsteknik för emicizumab förväntas 2–5 sjuksköterskebesök vara tillräckligt. Baserat på nuvarande erfarenhet av patienter som behandlas med emicizumab, förväntas på sikt färre akutbesök och akutsamtal till Koagulationsjouren och till Barnkoagulationsmottagningen från patienter med emicizumab.

Långtidseffekterna av att inte behandlas med faktor VIII vid svår hemofili A är dock fortfarande till delar oklara och noggrann uppföljning av dessa patienter är angeläget – både avseende immunologisk tolerans och eventuella effekter på skelettet.

## 10 Författare

Den nationella arbetsgruppen NAG LOK (nationell arbetsgrupp nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer) har identifierat ett behov att ta fram regionövergripande riktlinjer för evidensbaserad och kostnadseffektiv användning av läkemedel vid hemofili med särskilt fokus på emicizumab (Hemlibra).

På NAG LOK:s initiativ har en arbetsgrupp bildats för att arbeta med denna fråga. Arbetsgruppen består av fyra experter inom hemofili från regionerna Skåne, VGR och Stockholm samt två representanter från NAG LOK. Klinisk expert från Region Skåne är Jan Astermark.