

Hemlibra

M R F

Roche

Injektionsvätska, lösning 150 mg/ml
(Färglös till svagt gul lösning)

Hemostatika, andra systemiska hemostatika

Aktiv substans:

Emicizumab

ATC-kod:

B02BX06

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Hemlibra injektionsvätska, lösning 30 mg/ml och 150 mg/ml

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 20 februari 2024.

Indikationer

Hemlibra är indicerat som förebyggande behandling av blödningsepisoder hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII brist):

- med inhiberande antikroppar mot faktor VIII
- utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII som har:
 - svår sjukdom ($FVIII < 1\%$)
 - moderat sjukdom ($FVIII \geq 1\%$ och $\leq 5\%$) med allvarlig blödningsfenotyp.

Hemlibra kan användas hos alla åldersgrupper.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll

Dosering

Behandling ska initieras under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningssjukdomar.

Dosering

Behandling (inklusive förebyggande behandling) med s.k. bypass-preparat (t.ex. aktiverat protrombinkomplexkoncentrat [aPCC] och aktiverat rekombinant humant FVII [rFVIIa]) ska avslutas dagen innan behandling med Hemlibra påbörjas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Faktor VIII profylax kan fortsätta under de första 7 dagarnas behandling med Hemlibra.

Den rekommenderade dosen är 3 mg/kg kroppsvikt en gång per vecka under de första 4 veckorna (laddningsdos), följt av underhållsdosering från vecka 5 med antingen 1,5 mg/kg en gång per vecka, 3 mg/kg varannan vecka, eller 6 mg/kg var fjärde vecka, alla doser administreras som en subkutan injektion.

Laddningsdosen är densamma oavsett doseringsregim för underhållsdosen.

Underhållsdosens doseringsregim ska väljas baserat på läkarens och patientens/vårdgivarens preferenser av doseringsregim för att underlätta följsamhet.

Patientdosen (i mg) och volym (i ml) ska beräknas på följande sätt:

- Laddningsdos (3 mg/kg) en gång per vecka under de första 4 veckorna:
 $\text{Patientens kroppsvikt (kg)} \times \text{dosen (3 mg/kg)} = \text{total mängd (mg) av emicizumab som ska administreras}$
- Följt av en underhållsdos från vecka 5 med antingen 1,5 mg/kg en gång per vecka, 3 mg/kg varannan vecka eller 6 mg/kg var fjärde vecka:
 $\text{Patientens kroppsvikt (kg)} \times \text{dosen (1,5; 3 eller 6 mg/kg)} = \text{total mängd (mg) av emicizumab som ska administreras}$

Den totala volymen av Hemlibra som ska injiceras subkutant beräknas på följande sätt:

$\text{Total mängd (mg) av emicizumab som ska administreras} \div \text{injektionsflaskans koncentration (mg/ml)} = \text{total volym av Hemlibra (ml) som ska injiceras.}$

Olika Hemlibrakoncentrationer (30 mg/ml och 150 mg/ml) ska inte kombineras i samma spruta då den totala volymen som ska administreras förbereds.

En volym större än 2 ml per injektion ska inte administreras.

Exempel:

Patient som väger 16 kg, med en doseringsregim för underhållsbehandling på 1,5 mg/kg en gång per vecka:

- Exempel på laddningsdos (första 4 veckorna): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ emicizumab behövs för laddningsdosen.
 - För att beräkna volymen som ska administreras, dela den beräknade dosen 48 mg med 150 mg/ml: $48 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera.
 - Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.
-
- Exempel på underhållsdos (från vecka 5 och framåt): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ emicizumab behövs för underhållsdosen.
 - För att beräkna volymen som ska administreras dela den beräknade dosen 24 mg med 30 mg/ml: $24 \text{ mg emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av 30 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera en gång per vecka.
 - Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.

Patient som väger 40 kg, med en doseringsregim för underhållsbehandling på 3 mg/kg varannan vecka:

- Exempel på laddningsdos (första 4 veckorna): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumab behövs för laddningsdosen.
 - För att beräkna volymen som ska administreras, dela den beräknade dosen 120 mg med 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera.
 - Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsfla
-
- Exempel på underhållsdos (från vecka 5 och framåt): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ emicizumab behövs för underhållsdosen.
 - För att beräkna volymen som ska administreras dela den beräknade dosen 120 mg med 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera varannan vecka.
 - Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.

Patient som väger 60 kg med en doseringsregim för underhållsbehandling på 6 mg/kg var fjärde vecka:

- Exempel på laddningsdos (första 4 veckorna): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ emicizumab behövs för laddningsdosen.
- För att beräkna volymen som ska administreras dela den beräknade dosen 180 mg med 150 mg/ml: $180 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera
- Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.

- Exempel på underhållsdos (från vecka 5 och framåt): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ emicizumab behövs för underhållsdosen.
- För att beräkna volymen som ska administreras dela den beräknade dosen 360 mg med 150 mg/ml: $360 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ av 150 mg/ml Hemlibrakoncentration att injicera var fjärde vecka.
- Välj lämplig dos och volym från tillgängliga styrkor av injektionsflaskor.

Behandlingsduration

Hemlibra är avsett för profylaktisk långtidsbehandling.

Dosjusteringar under behandling

Dosjustering av Hemlibra rekommenderas inte.

Försenade eller missade doser

Om en patient missar sin schemalagda subkutana injektion av Hemlibra ska patienten instrueras att ta den missade dosen så snart som möjligt, fram till en dag före dagen för nästa schemalagda dos. Patienten ska därefter administrera nästa dos på den vanliga schemalagda doseringsdagen. Patienten ska inte ta två doser under samma dag för att kompensera för en missad dos.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Ingen dosjustering är rekommenderad hos pediatrika patienter (se avsnitt Farmakokinetik). Det finns inga data för patienter yngre än 1 år.

Äldre

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter ≥ 65 års ålder (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik). Det finns inga data för patienter äldre än 77 år.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Dosjusteringar rekommenderas inte hos patienter med milt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Det finns begränsat med data tillgängliga vid användning av Hemlibra hos patienter med måttligt nedsatt njur- och leverfunktion. Emicizumab har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Hantering i samband med kirurgi

Säkerhet och effekt av emicizumab har inte formellt utvärderats vid kirurgi. Patienter har genomgått kirurgiska ingrepp utan att avbryta profylax med emicizumab i kliniska studier.

Om bypass-preparat (t.ex. aPCC och rFVIIa) krävs perioperativt se doseringsanvisningar för dessa läkemedel i avsnitt Varningar och försiktighet. Om faktor VIII krävs i den perioperativa perioden, se avsnitt Interaktioner.

Vid monitorering av en patients underliggande hemostatiska aktivitet, se avsnitt Varningar och försiktighet för att se vilka laboratorietester som inte påverkas av emicizumab.

Immuntoleransinduktion (ITI)

Säkerhet och effekt av emicizumab hos patienter som genomgår immuntoleransinduktion har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Hemlibra är enbart avsedd för subkutan användning och ska administreras genom användning av lämplig aseptisk teknik (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Injektionen ska begränsas till de rekommenderade injektionsställena: magen, överarmens utsida och lårens utsidor (se avsnitt Farmakokinetik).

Administrering av Hemlibra subkutan injektion i överarmens utsida ska utföras av en vårdgivare eller hälso- och sjukvårdspersonal.

Att alternera injektionsställe kan hjälpa till att undvika eller minska förekomsten av reaktioner vid injektionsstället (se avsnitt Biverkningar). Hemlibra subkutan injektion ska inte administreras i områden där huden är röd, har blåmärken, är öm eller hård eller i områden där det finns födelsemärken eller ärr.

Under behandling med Hemlibra bör andra läkemedel för subkutan administrering företrädesvis injiceras på andra ställen av kroppen.

Administrering av patienten och/eller av vårdgivare

Hemlibra är avsett för användning under vägledning av hälso- och sjukvårdspersonal. Efter lämplig träning i subkutan injektionsteknik kan en patient själv injicera Hemlibra eller så kan patientens vårdgivare administrera det, om läkaren bedömer det lämpligt.

Läkaren och vårdgivaren ska bedöma lämpligheten i att barn självinjicerar Hemlibra. Självadministrering av barn under 7 års ålder rekommenderas dock inte.

Se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering och bipacksedeln för utförliga anvisningar om administreringen av Hemlibra.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska produktnamnet och tillverkningsbeteckningen på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Trombotisk mikroangiopati kopplad till Hemlibra och aPCC

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA) rapporterades från en klinisk studie hos patienter som fick Hemlibraprofylax samtidigt med en genomsnittlig kumulativ mängd av mer än 100 E/kg/24 timmar av aPCC under en tidsperiod av 24 timmar eller mer (se avsnitt Biverkningar). Behandling av TMA-händelser inkluderade understödjande behandling med eller utan plasmaferes och hemodialys. Tecken på förbättring sågs inom en vecka efter att

aPCC avslutats och Hemlibra avbrutits. Denna snabba förbättring är skild från det vanligare kliniska förlopp som observerat vid atypisk hemolytisk uremiskt syndrom och klassiska TMA-fall såsom trombotisk trombocytopen purpura (se avsnitt Biverkningar). En patient återupptog behandling med Hemlibra efter genomgången TMA och behandlades därefter utan säkerhetsproblem.

Patienter som får Hemlibraprofylax ska kontrolleras avseende utveckling av TMA när aPCC administreras. Läkaren ska omedelbart avsluta aPCC och avbryta behandling med Hemlibra om kliniska symtom och/eller laboratoriefynd överensstämmande med TMA inträffar och behandla så som är kliniskt indicerat. Läkare och patienter/vårdgivare ska, i varje enskilt fall, väga nyttan och riskerna av att återuppta Hemlibraprofylax efter att patienten fullständigt har återhämtat sig från TMA-episoden. I de fall ett bypass-preparat är indicerat hos en patient som får Hemlibraprofylax, se nedan för doseringsanvisningar av dessa läkemedel.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med hög risk för TMA (t.ex. som tidigare haft TMA eller har ärftlighet för TMA) eller de som samtidigt får läkemedel kända för att utgöra en riskfaktor för utveckling av TMA (t.ex. ciklosporin, kinin, takrolimus).

Tromboembolism kopplad till Hemlibra och aPCC

Allvarliga trombotiska händelser rapporterades från en klinisk studie hos patienter som fick Hemlibraprofylax samtidigt med en genomsnittlig kumulativ mängd av mer än 100 E/kg/24 timmar av aktiverat protrombinkomplex-koncentrat (aPCC) under en tidsperiod av 24 timmar eller mer (se avsnitt Biverkningar). Inga fall krävde antikoagulationsbehandling. Efter att aPCC avslutats

och Hemlibra avbrutits sågs tecken på förbättring och fullständig återhämtning inom en månad (se avsnitt Biverkningar). En patient återupptog behandling med Hemlibra efter genomgången trombotisk händelse och behandlades därefter utan säkerhetsproblem.

Patienter som får Hemlibraprofylax ska kontrolleras avseende utveckling av tromboembolism när aPCC administreras. Läkaren ska omedelbart avsluta aPCC och avbryta behandling med Hemlibra om kliniska symtom, bilddiagnostik och/eller laboratoriefynd överensstämmande med trombotiska händelser påvisas och behandla så som är kliniskt indicerat. Läkare och patienter/vårdgivare ska, i varje enskilt fall, väga nyttan och riskerna av att återuppta Hemlibraprofylax efter att patienten fullständigt har återhämtat sig från den trombotiska händelsen. I de fall ett bypass-preparat är indicerat hos en patient som får Hemlibraprofylax, se nedan för doseringsanvisningar av bypass-preparat.

Riktlinjer för användning av bypass-preparat hos patienter som får Hemlibraprofylax

Behandling med bypass-preparat ska avslutas dagen innan behandling med Hemlibra påbörjas.

Läkare bör diskutera och informera alla sina patienter/vårdgivare om den exakta dosen och doseringsschemat för bypass-preparat, vid samtidig användning av Hemlibra.

Hemlibra ökar patientens koagulationsförmåga. Den dos av bypass-preparat som krävs kan därför vara lägre än den som används

utan Hemlibraprofylax. Användning och duration av behandling med bypass-preparat kommer att bero på området och omfattningen av blödningen och patientens kliniska tillstånd. Användning av aPCC ska undvikas om andra behandlingsmöjligheter/-alternativ finns tillgängliga. Om aPCC är indicerat hos en patient som får Hemlibraprofylax bör den initiala dosen inte överskrida 50 E/kg och laborativ monitorering rekommenderas (inklusive monitorering av njurfunktion, test av trombocyter och ytterligare tester avseende koagulation/trombos). Om blödningen inte kunnat kontrolleras med den initiala dosen av aPCC upp till 50 E/kg bör ytterligare aPCC-doser administreras under medicinsk vägledning/överinseende med hänsyn tagen till laborativ monitorering för diagnosticering av TMA eller tromboembolism och verifiering av blödning innan upprepad dosering sker. Den totala dosen aPCC bör inte överskrida 100 E/kg under de första 24 timmarna av behandlingen. Behandlande läkare måste noggrant väga risken för TMA och tromboembolism mot risken för blödning när behandling med aPCC utöver ett maximum av 100 E/kg under de första 24 timmarna övervägs.

I kliniska studier observerades inga fall av TMA eller trombotiska händelser vid användning av enbart rFVIIa hos patienter som fick Hemlibraprofylax.

Dessa doseringsanvisningar för bypass-preparat bör följas under minst 6 månader efter utsättande av Hemlibraprofylax (se avsnitt Farmakokinetik).

Immunogenicitet

Utveckling av neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar med minskande emicizumabkoncentrationer som leder till effektförlust har i mindre vanliga fall observerats i kliniska studier (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik). Patienter med kliniska tecken på effektförlust (t.ex. ökning av genombrottsblödningar) bör omgående utvärderas för att bedöma etiologi och andra behandlingsalternativ bör övervägas om neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar misstänks.

Effekter av emicizumab på koagulationstest

Emicizumab återställer tenase-kofaktoraktiviteten vid avsaknad aktiverad faktor VIII (FVIIIa). Laboratorietest av koagulationen som är baserade på intrinsic-systemet, inklusive aktiverad koagulationstid (ACT) och aktiverad partiell tromboplastintid (t.ex. aPTT) mäter den totala koagulationstiden inklusive tiden som krävs för aktivering av FVIII till FVIIIa av trombin. Sådana test baserade på intrinsic-systemet kommer att generera överdrivet förkortade koagulationstider för emicizumab, eftersom emicizumab inte kräver aktivering av trombin. Denna överdrivet förkortade koagulationstid kommer att störa alla enskilda faktoranalyser baserade på aPTT, såsom faktor VIII-analys baserad på koagulationstid (se avsnitt Varningar och försiktighet, tabell 1). Enskilda faktoranalyser som använder kromogena eller immunobaserade metoder påverkas dock inte av emicizumab och kan användas för att bedöma koagulationsparametrar under behandling, med specifika överväganden för kromogena FVIII -aktivitetsanalyser enligt beskrivning nedan.

Kromogena FVIII-aktivitetsanalyser kan tillverkas av antingen humana eller bovina koagulationsproteiner. Analyser innehållande

humana koagulationsfaktorer reagerar på emicizumab men kan överskatta den kliniska hemostatiska potentialen hos emicizumab. Däremot är analyser som innehåller bovina koagulationsfaktorer okänsliga för emicizumab (ingen aktivitet uppmätt) och kan användas för att kontrollera endogen eller infunderad FVIII-aktivitet, eller för att mäta anti-FVIII-antikroppar.

Emicizumab förblir aktiv i närvaro av FVIII-inhibitorer och kommer därför att generera ett falskt-negativt resultat för koagulationsbaserade Bethesdaanalyser för funktionell hämning av FVIII. Istället kan en kromogen Bethesdaanalys som använder sig av ett bovinbaserat FVIII kromogent test som är okänsligt för emicizumab användas.

Dessa två farmakodynamiska markörer reflekterar inte den sanna hemostatiska effekten av emicizumab *in vivo* (aPTT är överdrivet förkortad och rapporterad FVIII-aktivitet kan överskattas) men ger en relativ indikation av emicizumabs prokoagulerande effekt.

Sammanfattningsvis ska inte resultat från koagulationstest baserade på intrinsic systemet användas hos patienter behandlade med Hemlibra för att kontrollera Hemlibraaktivitet, fastställa dosering för faktorsättning eller antikoagulation eller mäta titrar av FVIII-inhibitorer. Försiktighet bör vidtas om laborietest baserade på intrinsic systemet används eftersom misstolkning av dessa resultat kan leda till underbehandling av patienter med blödningsepisoder, vilket potentiellt kan resultera i allvarliga eller livshotande blödningar.

Laborietester som påverkas och inte påverkas av emicizumab visas nedan i tabell 1. På grund av Hemlibras långa halveringstid

kan effekterna på koagulationstester kvarstå i upp till 6 månader efter den sista dosen (se avsnitt Farmakokinetik).

Tabell 1 Koagulationstester vars resultat påverkas respektive inte påverkas av emicizumab

Resultat som påverkas av emicizumab	Resultat som inte påverkas av emicizumab
- Aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) - Bethesdaanalyser (koagulationsbaserade) för titrar av FVIII-antikroppar - aPTT-baserad koagulationsanalys av enskilda koagulationsfaktorer - aPTT-baserat aktiverat protein C-resistens (APC-R) - Aktiverad koagulationstid (ACT)	- Bethesdaanalyser (bovina, kromogena) för FVIII-antikroppstitrar - Trombintid (TT) - Protrombintid (PT)-baserad koagulationsanalys av enskilda koagulationsfaktorer - Kromogenbaserade analyser av enskilda koagulationsfaktorer, med undantag av FVIII¹ - Immunobaserade analyser (t.ex. ELISA, turbidimetriska metoder) - Genetiska tester för variationer av koagulationsfaktorer (t.ex. faktor V Leiden, protrombin 20210)

¹För viktiga överväganden rörande kromogen FVIII aktivitetsanalyser, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Pediatrisk population

Det finns inga data från barn <1 år. Det hemostatiska systemet hos nyfödda och spädbarn är dynamiskt och under utveckling, och de relativa koncentrationerna av pro- och antikoagulatoriska proteiner hos dessa patienter bör beaktas när en nytta-riskbedömning görs, inklusive den potentiella risken för trombos (t.ex. central venös kateterrelaterad trombos).

Interaktioner

Tillräckliga eller välkontrollerade interaktionsstudier har inte utförts med emicizumab.

Klinisk erfarenhet indikerar att en läkemedelsinteraktion föreligger mellan Hemlibra och aPCC (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Det finns en möjlighet för hyperkoagulabilitet med rFVIIa eller FVIII i kombination med emicizumab baserat på prekliniska experiment. Emicizumab ökar koagulationsförmågan, därför kan den dos av FVIIa eller FVIII som krävs för att uppnå hemostas vara lägre än den som används utan Hemlibraprofylax.

Vid trombotiska komplikationer ska läkaren överväga att avbryta rFVIIa eller FVIII och avbryta Hemlibraprofylax som kliniskt indicerat. Ytterligare hantering ska anpassas till de individuella kliniska omständigheterna.

- Beslut om dosjustering ska beakta läkemedlens halveringstid, specifikt kommer avbrytande av emicizumab troligtvis inte ha en omedelbar effekt.

- Monitorering med en FVIII-kromogen analys kan ge vägledning om administrering av koagulationsfaktorer, och testning av trombofila egenskaper kan övervägas.

Erfarenheten av samtidig administrering av antifibrinolytika i kombination med aPCC eller rFVIIa hos patienter som får Hemlibraprofylax är begränsad. Möjligheten för trombotiska händelser ska dock övervägas när systemiska antifibrinolytika används i kombination med aPCC eller rFVIIa hos patienter som får emicizumab.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder/antikonception

Kvinnor i fertil ålder som får Hemlibra ska använda effektiva preventivmedel under behandling och under minst 6 månader efter avslutad behandling med Hemlibra (se avsnitt Farmakokinetik).

Graviditet

Det finns inga kliniska studier av användningen av emicizumab hos gravida kvinnor. Reproduktionsstudier hos djur har inte utförts med Hemlibra. Det är inte känt huruvida emicizumab kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna eller om det kan påverka reproduktiv kapacitet. Hemlibra ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret med hänsyn till att risken för trombos är förhöjd under graviditet och efter födsel samt att många graviditetskomplikationer är kopplade till en förhöjd risk för disseminerad intravaskulär koagulering (DIC).

Amning

Det är okänt huruvida emicizumab utsöndras i bröstmjolk. Inga studier har utförts för att bedöma emicizumabs inverkan på mjölkproduktion eller dess närvaro i bröstmjolk. Det är känt att humant IgG finns i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Hemlibra efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktiv toxicitet (se Prekliniska uppgifter). Inga fertilitetsdata finns tillgängliga från människor. Effekten av emicizumab på manlig och kvinnlig fertilitet är därför okänd.

Trafik

Hemlibra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsprofilen för Hemlibra baseras på data från kliniska studier och övervakning efter marknadsintroduktionen. De allvarligaste biverkningarna rapporterade från kliniska studier med Hemlibra var trombotisk mikroangiopati (TMA) och trombotiska händelser, inklusive kavernös sinustrombos (CST) och ytlig ventrombos med samtidig hudnekros (se nedan och avsnitt Varningar och försiktighet).

De vanligast rapporterade biverkningarna hos $\geq 10\%$ av patienterna som behandlats med minst en dos av Hemlibra var: reaktioner vid injektionsstället (19,4%), artralgi (14,2%) och huvudvärk (14,0%).

Totalt tre patienter (0,7%) i kliniska studier som fick Hemlibraprofylax avslutade behandlingen på grund av biverkningar, vilka var TMA, hudnekros samtidigt med ytlig tromboflebit samt huvudvärk.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar är baserade på data från övervakning efter marknadsintroduktionen och poolade data från fem kliniska fas III-studier (vuxna och ungdomar [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 - HAVEN 3, och BO39182 - HAVEN 4], en studie i alla åldersgrupper [BO41423 - HAVEN 6] och en pediatrik studie [BH29992 - HAVEN 2]) i vilka totalt 444 patienter med hemofili A fick minst en dos av Hemlibra som rutinmässig profylax (se avsnitt Farmakodynamik). Trehundrasju patienter (69,1 %) av deltagarna i de kliniska studierna var vuxna (varav två var kvinnor), 61(13,7 %) var ungdomar (≥ 12 till < 18 år), 71(16,0 %) var barn (≥ 2 till < 12 år) och fem (1,1 %) var spädbarn och småbarn (1 månad till < 2 år). Mediandurationen för exponeringen för alla studierna var 32 veckor (intervall 0,1 till 94,3 veckor).

Biverkningar från fas III-studier och övervakning efter marknadsintroduktionen anges enligt MedDRA systemorganklass (tabell 2). De motsvarande frekvenskategorierna för varje biverkning är baserad på följande definition: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$,

<1/100), sällsynta ($\geq 1/10000$, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar från poolade data från HAVEN-studier och övervakning efter marknadsintroduktionen med Hemlibra

Organsystem	Biverkning (föredragen term, MedDRA)	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombotisk mikroangiopati	Mindre vanlig
Centrala- och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanlig
Blodkärl	Ytlig tromboflebit	Mindre vanlig
	Kavernös sinustrombos ^a	Mindre vanlig
Magtarmkanalen	Diarré	Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Hudnekros	Mindre vanlig
	Angioödem	Mindre vanlig
	Urtikaria	Vanlig
	Hudutslag	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanlig
	Myalgi	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället	Mycket vanlig
	Pyrexia	Vanlig
		Mindre vanlig

	Minskad behandlingsrespons ^b	
^a Blodkärl är ett sekundärt organsystem för kavernös sinustrombos. ^b Förlust av behandlingseffekt (minskad behandlingsrespons) manifesteras som en ökning av blödningsgenombrott har rapporterats med neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar med minskade emicizumabkonsentrationser (se beskrivning av utvalda biverkningar och avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik)		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Trombotisk mikroangiopati

I poolade data från fas III-studier rapporterades TMA-händelser hos mindre än 1% av patienterna (3/444) och hos 9,7% av patienterna (3/31) som fick minst en dos av aPCC under tiden de behandlades med emicizumab. Alla 3 TMA-fallen inträffade när en genomsnittlig kumulativ dos av >100 E/kg/24 timmar av aPCC under 24 timmar eller mer administrerades under en behandlingshändelse (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienterna uppvisade trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi och akut njurskada, utan allvarlig brist i ADAMTS13-aktivitet. En patient återupptog Hemlibrabehandling efter en TMA-händelse som ej upprepades.

Trombotiska händelser

I poolade data från fas III-studier rapporterades allvarliga trombotiska händelser hos mindre än 1% av patienterna (2/444) i

kliniska studier och hos 6,5% av patienterna (2/31) som fick minst en dos av aPCC under tiden de behandlades med emicizumab. Båda de allvarliga trombotiska händelserna inträffade när en genomsnittlig kumulativ dos av >100 E/kg/24 timmar av aPCC under 24 timmar eller mer administrerades under en behandlingshändelse. En patient återupptog Hemlibrabehandling efter en enstaka trombotisk händelse som ej upprepades (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Karakterisering av interaktionen mellan emicizumab och aPCC i pivotala kliniska studier

Det fanns 82 fall av aPCC-behandling* hos patienter som fick Hemlibraprofylax av vilka åtta fall (10%) bestod av en genomsnittlig kumulativ mängd av >100 E/kg/24 timmar av aPCC under en tidsperiod av 24 timmar eller mer; två av dessa åtta tillfällen var förknippade med trombotiska händelser och tre av de åtta tillfällen var förknippade med TMA (tabell 3). Inga TMA eller trombotiska händelser var förknippade med de återstående fallen av aPCC-behandling. Av alla fall med aPCC-behandling fick 68% endast en infusion <100 E/kg.

Tabell 3 Karakterisering av aPCC-behandling* i de poolade kliniska fas III-studierna

Duration av aPCC-behandling	Genomsnittlig kumulativ mängd av aPCC under 24 timmar (E/kg/24 timmar)		
	<50	50-100	>100
<24 timmar	9	47	13
24-48 timmar	0	3	1 ^b
>48 timmar	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Ett fall av aPCC-behandling definieras som alla doser av aPCC en patient fått, oavsett anledning, tills en 36-timmars behandlingspaus togs. Inkluderar samtliga tillfällen av behandling med aPCC exklusive de under de första 7 dagarna och de som inträffade 30 dagar efter Hemlibrabehandlingen avslutats.

^a Trombotisk mikroangiopati

^b Trombotisk händelse

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället var mycket vanligt (19,4%) rapporterade från de poolade fas III-studierna. Alla reaktioner vid injektionsstället som observerades i de kliniska studierna med Hemlibra rapporterades vara icke allvarliga och var milda till måttliga i intensitet, och 94,9% av dem gick över utan behandling. De vanligaste symtomen på reaktioner vid injektionsstället var erytem (10,6%), smärta vid injektionsstället (4,1%), klåda vid injektionsstället (2,9%) och svullnad vid injektionsstället (2,7%).

Immunogenicitet

I de poolade fas III-studierna med Hemlibra var det mindre vanligt med uppkomst av neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar förknippade med minskad koncentration av emicizumab (se avsnitt Farmakodynamik). En patient som utvecklade neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar med minskad emicizumabkoncentration, fick en effektförlust (visades genom genombrottsblödningar) efter fem veckors behandling och avbröts senare behandlingen med Hemlibra (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Pediatrisk population

Den studerade pediatrika populationen utgörs av totalt 137 patienter av vilka 5 (3,6%) var spädbarn och småbarn (1 månad till yngre än 2 års ålder), 71 (51,8%) var barn (från 2 till yngre än 12 års ålder) och 61 (44,5%) var ungdomar (från 12 till yngre än 18 års ålder). Säkerhetsprofilen för Hemlibra var överlag likvärdig mellan spädbarn, barn, ungdomar och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av Hemlibra.

Symtom

Avsiktlig överdos kan resultera i hyperkoagulabilitet.

Hantering

Patienter som får en överdos av misstag ska omedelbart kontakta sin läkare och kontrolleras noggrant.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Emicizumab är en humaniserad monoklonal modifierad immunoglobulin G4 (IgG4) antikropp med en bispecifik effektormekanism.

Emicizumab binder aktiverad faktor IX och faktor X och ersätter funktionen som behövs för effektiv hemostas hos FVIIIa, vid brist på denna.

Emicizumab har ingen strukturell relation eller sekvenshomologi med FVIII och inducerar eller förstärker därför inte utvecklingen av direkta inhibitorer mot FVIII.

Farmakodynamisk effekt

Profylaktisk behandling med Hemlibra förkortar APTT och ökar den rapporterade FVIII-aktiviteten (visat genom kromogen analys med humana koagulationsfaktorer). Dessa två farmakodynamiska markörer reflekterar inte den sanna hemostatiska effekten av emicizumab *in vivo* (APTT är överdrivet förkortad och rapporterad FVIII-aktivitet kan överskattas) men ger en relativ indikation av emicizumabs prokoagulerande effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Hemlibra vid rutinprofylax hos patienter med hemofili A utvärderades i fem kliniska studier (tre studier hos vuxna och ungdomar med hemofili A med eller utan inhiberande antikroppar mot FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 och HAVEN 4], en pediatrik studie hos patienter med hemofili A med inhiberande antikroppar mot FVIII [HAVEN 2] och en studie hos patienter i alla åldersgrupper med mild eller moderat hemofili A utan inhiberande antikroppar mot FVIII [HAVEN 6]).

Kliniska studier med vuxna och ungdomar med hemofili A med eller utan inhiberande antikroppar mot FVIII

Patienter (ålder ≥ 12 år och > 40 kg) med hemofili A utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII (Studie BH30071 – HAVEN 3)

HAVEN 3 studien var en randomiserad, öppen, multicenter, fas III-studie med 152 pojkar och vuxna män (ålder ≥ 12 år och > 40 kg) med svår hemofili A utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII som tidigare fått antingen episodisk (vid behov) eller profylaktisk behandling med faktor VIII. Patienterna behandlades med subkutan Hemlibra, 3 mg/kg en gång per vecka under de första fyra veckorna därefter följt av antingen 1,5 mg/kg en gång per vecka (arm A och D) eller 3 mg/kg varannan vecka (arm B), eller ingen profylax (arm C). Patienter i arm C kunde byta till Hemlibra (3 mg/kg varannan vecka) efter att ha fullföljt minst 24 veckor utan profylax. För arm A och B var det tillåtet att titrera upp dosen till 3 mg/kg en gång per vecka efter 24 veckor för patienter som upplevde två eller fler kvalificerade blödningar (dvs spontana och kliniskt signifikanta blödningar som inträffar vid steady state). Patienter i arm D kunde titrera upp dosen efter den

andra kvalificerade blödningen. Vid tiden för primäranalysen hade fem patienter genomgått en upptitrering av sin underhållsdos.

Åttionio patienter som tidigare behandlats med episodisk behandling med faktor VIII randomiserades till en 2:2:1 fördelning till att få Hemlibra antingen en gång per vecka (arm A; n = 36), varannan vecka (arm B; n = 35) eller ingen profylax (arm C; n = 18), med stratifiering efter tidigare 24-veckors blödningsfrekvens (< 9 eller ≥ 9). Sextiotre patienter som tidigare behandlats med profylaktisk faktor VIII inkluderades i arm D för att få Hemlibra (1,5 mg/kg en gång per vecka).

Det primära effektmåttet i studien var att hos patienter som tidigare behandlats med episodisk faktor VIII utvärdera effekten av profylaktisk Hemlibra en gång per vecka (arm A) eller varannan vecka (arm B) jämfört med ingen profylax (arm C) baserat på antalet blödningar som krävde behandling med koagulationsfaktorer (se tabell 4). Andra effektmått i studien inkluderade utvärdering av den randomiserade jämförelsen av arm A eller B och arm C för effekten av Hemlibraprofylax genom minskat antal av alla blödningar, spontanblödningar, ledblödningar och blödningar i targetleder (se tabell 4), och dessutom utvärdera patienternas behandlingspreferens genom att använda en preferensundersökning.

Effekten av Hemlibraprofylax jämfördes också med tidigare profylaktisk faktor VIII-behandling (arm D) hos patienter som deltagit i en icke-interventionsstudie (NIS) före inklusion (se tabell 5). Enbart patienter från denna NIS inkluderades i denna jämförelse, eftersom blödning och behandlingsdata insamlades med samma deltaljeringsgrad som i HAVEN 3. Denna NIS är en

observationsstudie med det huvudsakliga målet att fånga detaljerade kliniska data om blödningsepisoder och användning av hemofililäkemedel hos patienter med Hemofili A utanför ramen för en interventionsstudie.

Patienter (≥ 12 års ålder) med hemofili A med FVIII-inhibitorer (studie BH29884 HAVEN 1)

Studien HAVEN 1 var en randomiserad, multicenter, öppen klinisk studie med 109 pojkar och vuxna män (≥ 12 års ålder) med hemofili A med FVIII-inhibitorer som tidigare hade fått antingen episodisk eller profylaktisk behandling med bypass-preparat (aPCC och rFVIIa). I studien fick patienterna veckovis Hemlibraprofylax (armar A, C och D) – 3 mg/kg en gång per vecka under fyra veckor följt av 1,5 mg/kg en gång per vecka därefter – eller ingen profylax (arm B). Patienter som randomiserade till arm B kunde byta till Hemlibraprofylax efter att ha fullföljt minst 24 veckor utan profylax. För patienter som upplevde två eller fler kvalificerade blödningar (dvs. spontana och kliniskt signifikanta blödningar som inträffade vid steady state) tilläts efter 24 veckors Hemlibraprofylax en upptitrering av dosen till 3 mg/kg en gång per vecka. Vid tiden för primäranalys hade två patienter upptriterat sin underhållsdos till 3 mg/kg en gång per vecka.

Femtiotre patienter som tidigare fått episodisk behandling med bypass-preparat randomiserades i en 2:1 ratio till att få Hemlibraprofylax (arm A) eller ingen Hemlibraprofylax (arm B), med stratifiering genom en tidigare 24-veckors mätning av blödningsförekomst (< 9 eller ≥ 9).

Fyrtionio patienter som tidigare behandlats med bypass-preparat profylaktiskt gick in i arm C för att få Hemlibraprofylax. Sju patienter som tidigare behandlats med bypass-preparat episodiskt och som deltagit i en NIS innan de inkluderades i studien men inte kunde gå med i studie HAVEN 1 innan stängningen av arm A och arm B, inkluderades i arm D för att få Hemlibra profylaktiskt.

Det primära effektmåttet i studien var att utvärdera, bland patienter som tidigare behandlats med bypass-preparat episodiskt, effekten av veckovis Hemlibraprofylax jämfört med utan Hemlibraprofylax (arm A jämfört med arm B) baserat på antalet blödningar som krävde behandling med koagulationsfaktorer över tid (minimum 24 veckor eller datum för utsättande) (se tabell 6). Sekundära effektmått i den randomiserade jämförelsen av arm A och B var effekten av veckovis Hemlibraprofylax för att minska förekomsten av alla blödningar, spontana blödningar, ledblödningar och blödningar i s.k. target joints (leder med upprepade blödningar) (se tabell 6), samt att bedöma patientens hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL) och hälsostatus (se tabell 10 och 11). Den genomsnittliga exponeringstiden (+SD) för alla patienter i studien var 21,38 veckor (12,01). För varje behandlingsarm var den genomsnittliga exponeringstiden (+SD) 28,86 veckor (8,37) för arm A; 8,79 (3,62) för arm B; 21,56 (11,85) för arm C och 7,08 (3,89) för arm D. En patient i arm A avbröt studien innan behandling med Hemlibra inleddes.

Studien utvärderade också effekten av veckovis Hemlibraprofylax jämfört med tidigare episodisk eller profylaktisk behandling (separata jämförelser) med bypass-preparat hos patienter som tidigare deltagit i icke-interventionsstudien innan de inkluderades i studien (arm A respektive C) (se tabell 7).

Patienter (≥ 12 års ålder) med hemofili A med eller utan inhiberande antikroppar mot FVIII. (Studie BO39182 – HAVEN 4)

Hemlibra studerades i en enarmad, multicenter, klinisk fas III-studie med 41 pojkar och vuxna män (≥ 12 års ålder och > 40 kg) som hade hemofili A med inhiberande antikroppar mot faktor VIII eller svår hemofili A utan inhiberande antikroppar mot faktor VIII, som tidigare fått antingen episodisk eller profylaktisk behandling med bypass-preparat eller faktor VIII. Patienterna fick Hemlibraprofylax – 3 mg/kg en gång per vecka under fyra veckor därefter följt av 6 mg/kg var fjärde vecka.

Det primära effektmåttet för studien var att utvärdera effekten av Hemlibraprofylax givet var fjärde vecka för att upprätthålla adekvat blödningskontroll, analyserat utifrån behandlade blödningar. Andra effektmått var att utvärdera den kliniska effekten av Hemlibraprofylax på alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder (se tabell 8). Patienternas behandlingspreferens utvärderades också genom användande av en preferensutvärdering.

Patienter (alla åldrar) med mild eller moderat hemofili A utan inhiberande antikroppar mot FVIII (studie BO41423 – HAVEN 6)

Studien HAVEN 6 var en multicenter, öppen, enarmad klinisk fas III-studie med 71 patienter behandlade med emicizumab (alla åldrar) med mild ($n = 20$ [28,2%]) eller moderat ($n = 51$ [71,8%]) hemofili A utan inhiberande antikroppar mot FVIII för vilka profylax var indicerat, enligt prövarens bedömning. De flesta patienterna var män (69 patienter [97,2%]) och 2 var kvinnor (2,8%). Vid

studiestart stod 34 patienter (47,9%) på episodisk och 37 patienter (5,1%) stod på profylaktisk behandling med FVIII. Patienterna fick subkutan Hemlibra 3 mg/kg en gång i veckan under de första fyra veckorna följt av patientens preferens för en av följande underhållsbehandlingar från vecka 5: 1,5 mg/kg en gång i veckan (n = 24 [33,8%]), 3 mg/kg varannan vecka (n = 39 [54,9%]) eller 6 mg/kg var fjärde vecka (n = 8 [11,3%]). Efter 24 veckor var det tillåtet att titrera upp dosen till 3 mg/kg för patienter som upplevde två eller fler kvalificerade blödningar (dvs. spontana och kliniskt signifikanta blödningar som inträffar vid steady state). Vid tiden för interimsanalysen genomgick inga patienter en upptitrering av sin underhållsdos.

Det primära effektmåttet i studien var att utvärdera effekten av Hemlibraprofylax baserat på antalet blödningar som krävde behandling med koaguleringsfaktorer över tid (dvs. blödningsfrekvens för behandlade blödningar, se tabell 9). Andra effektmått var att utvärdera Hemlibraprofylax baserat på förekomsten av alla blödningar, spontana blödningar, ledblödningar och blödningar i targetleder över tid såväl som att utvärdera patientens hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL) rapporterad av patienten med hjälp av frågeformuläret från CATHC (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia) över tid.

Behandlingsresultat

HAVEN 3

Effektresultaten för profylax med Hemlibra jämfört med ingen profylax med Hemlibra med avseende på frekvens av behandlade

blödningar, alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder visas i tabell 4.

Tabell 4 HAVEN 3 studien: Årlig blödningsfrekvens för Hemlibra profylaxarm jämfört med ingen profylaxarm hos patienter ≥ 12 års ålder utan inhiberande antikroppar mot FVIII

Effektmått	Arm C: Ingen profylax (n = 18)	Arm A: Hemlibra 1.5 mg/kg varje vecka (n = 36)	Arm B: Hemlibra 3 mg/kg varannan vecka (n = 35)
Behandlade blödningar			
ABR (95% KI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% reduktion (RR), p-värde	NA	96% (0,04), <0,0001	97% (0,03), <0,0001
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Median ABR (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Alla blödningar			
ABR (95% KI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% reduktion (RR), p-värde	NA	95% (0,05), <0,0001	94% (0,06), <0,0001
% patienter med 0	0 (0,0;18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)

blödningar (95% KI)			
Behandlade spontanblödningar			
ABR (95% KI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% reduktion (RR), p-värde	NA	94% (0,06), <0,0001	98% (0,02), <0,0001
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Behandlade ledblödningar			
ABR (95% KI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% reduktion (RR), p-värde	NA	96% (0,04), <0,0001	97% (0,03), <0,0001
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)
Behandlade blödningar i targetleder			
ABR (95% KI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% reduktion (RR), p-värde	NA	95% (0,05), <0,0001	95% (0,05), <0,0001
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Frekvensratio, och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binominalregression (NBR)-modell och p-värde från stratifierat Wald test, jämförande blödningsfrekvens mellan specifika armar. Arm C: inkluderar enbart perioden utan profylax.			

Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH-kriterier.

Behandlade blödningar = blödningar behandlade med faktor VIII

Alla blödningar = blödningar behandlade eller inte behandlade med faktor VIII.

Inkluderar enbart data före upptitrering, för patienter vars dos upptitrerades.

Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka under 4 veckor.

ABR= Årlig blödningsfrekvens; KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio (rate ratio); IQR= interkvartilintervall, 25:e percentilen till 75:e percentilen.

NA=inte tillämpligt

I intra-patientanalysen i den kliniska studien HAVEN 3, resulterade profylax med Hemlibra i en statistiskt signifikant ($p<0,0001$) reduktion (68 %) i blödningsfrekvens för behandlade blödningar jämfört med tidigare profylax med faktor VIII insamlade i NIS före inklusion (se tabell 5).

Tabell 5 HAVEN 3 studien: Intrapatient-jämförelse av årlig blödningsfrekvens (behandlade blödningar) med profylax med Hemlibra jämfört med tidigare profylax med faktor VIII.

Effektmått	Arm D NIS: Tidigare faktor VIII-pr ofylax (n = 48)	Arm D: Hemlibra 1, 5 mg/kg v arje vecka (n = 48)
Median effektperiod (veckor)	30,1	33,7
Behandlade blödningar		
ABR (95% KI)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)

% reduktion (RR), p-värde	68% (0, 32), <0,0001	
% patienter med noll blödningar (95% KI)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Median ABR (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
Frekvensratio (Rate ratio) och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binominalregression (NBR)-modell och p-värde från stratifierat Wald test, jämförande ABR mellan specifika armar. Intrapatient jämförelsedata från NIS. Enbart patienter som deltog i NIS och i studie HAVEN 3 är inkluderade. Inkluderar enbart data före upptitrering, för patienter vars dos upp titrerades Behandlade blödningar = blödningar behandlade med faktor VIII. Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH-kriterier. ABR= Årlig blödningsfrekvens; KI= konfidensintervall; RR= frekvensratio (rate ratio); IQR=interkvartilintervall, 25:e percentilen till 75:e percentilen. Trots att en högre följsamhet observerades med emicizumab profylax än med tidigare FVIII-profylax kunde ingen skillnad i årlig blödningsfrekvens hos patienter med $\geq 80\%$ eller $< 80\%$ följsamhet av doser med FVIII profylax enligt standardkrav i märkningen identifieras (data ska tolkas med försiktighet pga litet underlag). På grund av den korta halveringstiden för FVIII förväntas ingen kvarvarande effekt efter att det avslutats.		

Bara de första fem doserna med emicizumab var nödvändigt att administrera under övervakning för att garantera säkerhet och rätt injektionsteknik. I likhet med FVIII profylax tilläts självadministrering i hemmet för alla följande emicizumabdoser.

Alla patienter behandlades av hemofiliexperter som bekräftade att adekvat FVIII-profylax gavs till patienter inkluderade i intra-patient-jämförelsen, vilket stöder likadan vanlig profylaxbehandling mellan provningsställen och patienter.

HAVEN 1

Effektresultaten för profylax med Hemlibra jämfört med ingen profylax med avseende på frekvensen av behandlade blödningar, alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder visas i tabell 6.

Tabell 6 HAVEN 1: Årlig blödningsfrekvens med Hemlibra profylaxarmen jämfört med armen utan profylax hos patienter ≥ 12 års ålder med inhiberande antikroppar mot FVIII

Effektmått	Arm B: utan profylax	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka
	n = 18	n= 35
Behandlade blödningar		
ABR (95% KI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% minskning (RR), p-värde	87% (0,13), < 0,0001	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)

Median ABR (IQR)	18,8 (12,97;35,08)	0 (0; 3,73)
Alla blödningar		
ABR (95% KI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% minskning (RR), p-värde	80% (0,20), < 0,0001	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	5,6 (0.1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Behandlade spontana blödningar		
ABR (95% KI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% minskning (RR), p-värde	92% (0,08), < 0,0001	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Behandlade ledblödningar		
ABR (95% KI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% minskning (RR), p-värde	89% (0,11), 0,0050	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Behandlade blödningar i target joints		
ABR (95% KI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% minskning (RR), p-värde	95% (0,05), 0,0002	
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Frekvensratio, och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binomial regressions-(NBR)-modell och p-värde från stratifierat Wald-test, som jämför blödningsförekomst mellan specifika armar. Arm B: inkluderar enbart patienter utan Hemlibraprofylax.		

Blödningsdefinitioner baserades på ISTH-kriterier.

Behandlade blödningar = blödningar behandlade med bypass-preparat.

Alla blödningar = både blödningar behandlade och inte behandlade med bypass-preparat.

Inkluderar enbart data innan upptitrering, för patienter vars dos blev upptitrerad.

Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor.

ABR = antal blödningar per år (Annualised Bleed Rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio (rate ratio); IQR = kvartilavstånd (interquartile range), 25:e percentilen till 75:e percentilen.

I intrapatientanalysen i HAVEN 1 resulterade Hemlibraprofylax i en statistiskt signifikant ($p = 0,0003$) och kliniskt meningsfull minskning (79%) av blödningsfrekvens för behandlade blödningar jämfört med tidigare bypassprofylax insamlat i icke-interventionsstudien innan patienterna inkluderades i studien (se tabell 7).

Tabell 7 HAVEN 1: Intrapatient-jämförelse av årlig blödningsfrekvens (behandlade blödningar) med Hemlibraprofylax jämfört med tidigare profylaktisk behandling med bypass-preparat (patienter i icke-interventionsstudien)

Effektmått	Arm C _{NIS} : tidigare profylax med bypass-preparat	Arm C: Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka
	n = 24	n = 24

Behandlade blödningar		
ABR (95% KI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% patienter med 0 blödningar (95% KI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Median ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% minskning (RR), p-värde	79% (0,21), 0,0003	
Frekvensratio och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binomial regressions-(NBR)-modell och p-värde är stratifierat Wald-test som jämför ABR mellan specifika armar. Intrapatient: jämförande data från icke-interventionsstudien. Enbart patienter som deltog i icke-interventionsstudien och i studie HAVEN 1 är inkluderade. Inkluderar enbart data innan upptitrering, för patienter vars dos blev upptitrerad. Behandlade blödningar = blödningar behandlade med bypass-preparat. Blödningsdefinitioner baserade på ISTH-kriterier. ABR = årlig blödningsfrekvens (Annual Bleed Rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio (rate ratio); IQR = kvartilavstånd (interquartile range), 25:e percentilen till 75:e percentilen Trots att en högre följsamhet observerades med emicizumab profylax än med tidigare profylaktisk behandling med bypass-preparat kunde ingen skillnad i årlig blödningsfrekvens hos patienter med $\geq 80\%$ eller $< 80\%$ följsamhet av profylaktisk behandling med bypass-preparat enligt standardkrav i märkningen identifieras (data ska tolkas med försiktighet pga litet underlag).		

På grund av den korta halveringstiden för bypass-preparat förväntas ingen kvarvarande effekt efter att det avslutats.

Bara de första fem doserna med emicizumab var nödvändigt att administrera under övervakning för att garantera säkerhet och rätt injektionsteknik. I likhet med profylaktisk behandling med bypass-preparat tilläts självadministrering i hemmet för alla följande emicizumabdoser.

HAVEN 4

I tabell 8 visas primär analys av effektresultat för Hemlibraprofylax var fjärde vecka med avseende på frekvensen behandlade blödningar, alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder. Fyrtioen patienter ≥ 12 års ålder utvärderades avseende effekt med en median observationstid på 25,6 veckor (intervall: 24,1-29,4).

Tabell 8 HAVEN 4: Årlig blödningsfrekvens med Hemlibraprofylax hos patienter ≥ 12 års ålder med eller utan inhiberande antikroppar mot FVIII.

	Hemlibraprofylax 6 mg/kg var fjärde vecka		
Effektmått	^a ABR (95% KI)	^b Median ABR (IQR)	% inga blödningar (95%KI)
n	41	41	41
Behandlade blödningar	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Alla blödningar	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)

Behandlade spontana blödningar	0,6 (0,3;1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Behandlade ledblödningar	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Behandlade blödningar i targetleder	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

^a) Beräknat med negativ binomialregression (NBR)-modell

^b Beräknat ABR

Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH kriterier

Behandlade blödningar: blödningar behandlade med faktor VIII eller rekombinant faktor VIIa

Patienter exponerade för emicizumab började med en startdos på 3 mg/kg/vecka under 4 veckor.

ABR=Årlig blödningsfrekvens, KI=konfidensintervall;

IQR=interkvartilintervall; 25:e percentilen till 75:e percentilen

HAVEN 6 (interimsanalys)

Femtioen patienter med moderat hemofili A i åldern 2 till 56 år utvärderades avseende effekt med en median observationstid på 30,4 veckor (interall: 17,4 – 61,7). Interimsresultat för effekt vid Hemlibraprofylax hos patienter med moderat hemofili A (se avsnitt Indikationer) med avseende på frekvensen behandlade blödningar, alla blödningar, behandlade spontana blödningar, behandlade ledblödningar och behandlade blödningar i targetleder visas i tabell 9.

Tabell 9 HAVEN 6: Årlig blödningsfrekvens med Hemlibraprofylax hos patienter med moderat hemofili A utan inhiberande antikroppar mot FVIII

	^c Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka, 3 mg/kg varannan vecka eller 6 mg/kg var fjärde vecka		
Effektmått	^a ABR (95% KI)	^b Median ABR (IQR)	% inga blödningar (95% KI)
n	51	51	51
Behandlade blödningar	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Alla blödningar	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Behandlade spontana blödningar	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Behandlade ledblödningar	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Behandlade blödningar i targetleder	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Beräknat med negativ binomialregression (NBR)-modell ^b Beräknat ABR Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH kriteria Behandlade blödningar: blödningar behandlade med FVIII Alla blödningar: blödningar behandlade och ej behandlade med FVIII. Patienter exponerade för emicizumab började med en startdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor.			

ABR=Årlig blödningsfrekvens, KI=konfidensintervall;
IQR=interkvartilintervall, 25:e percentilen till 75:e percentilen
c
1.5 mg/kg varje vecka (n = 16); 3 mg/kg varannan vecka (n = 30);
6 mg/kg var fjärde vecka (n = 5)

Hälsorelaterade utfallsmått

I de kliniska HAVEN-studierna utvärderades HRQoL och hälsostatus med bedömningsmått av kliniska resultat. HAVEN 1 och 2 använde frågeformuläret "The Haemophilia-Specific Quality of Life" (Haem-A-QoL) för vuxna (≥ 18 år) och ungdomsversionen (Haemo-QoL-SF, för 8 till <18 år) där Physical Health-poäng (dvs. smärtsamma svullnader, närvaro av ledvärk, värk vid rörelse, svårigheter att gå långt och behov av mer tid för att bli klar) och Total Score (summan av alla poäng) var intressanta effektmått definierade i protokollet. HAVEN 2 använde även frågeformuläret "The Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden" för att få rapport om HRQoL från vårdgivare hos pediatrika patienter <12 år. HAVEN 6 utvärderade HRQoL hos vuxna och pediatrika patienter, såväl som pediatrika patienters vårdgivare, med frågeformuläret "The Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia" (CATCH). Områdena för uppfattning av risk och påverkan av hemofili vid dagliga aktiviteter, sociala aktiviteter, fritidsaktiviteter och arbete/skola likväl som sysselsättning och behandlingsbörda undersöktes. För att mäta förändring i hälsostatus undersöktes Index Utility Score (IUS) och Visual Analog Scale (VAS) från EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire (EQ-5D-5L).

HAVEN 1 hälsorelaterade resultat

I denna studie var totalpoängen vid baseline (medel = 41,14 respektive 44,58) och Physical Health Scale-poäng (medel = 52,41 respektive 57,19) var likvärdiga för grupperna med respektive utan Hemlibraprofylax. Tabell 10 ger en sammanfattning av jämförelsen mellan armen med Hemlibraprofylax (arm A) och jämförelsearmen utan profylax (arm B) med avseende på Haem-A-QoL totalpoäng och Physical Health Scale-poäng efter 24 veckors behandling justerat för baseline. Armen med Hemlibraprofylax varje vecka (arm A) uppvisade en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring jämfört med armen utan profylax i det förspecificerade effektmåttet på Haem-A-QoL och poäng på Physical Health Scale vid bedömningen som gjordes vecka 25.

Tabell 10 HAVEN 1: Förändring av Haem-A-QoL fysiska hälsopoäng och totalpoäng med Hemlibraprofylax jämfört med ingen profylax hos patienter ≥ 18 år med FVIII inhibitorer

Haem-A-QoL vid vecka 25	Arm B: utan profylax n=14	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka n=25
Fysiska hälsopoäng (intervall 0-100)		
Justerat medelvärde	54,17	32,61
Skillnad i justerat medelvärde (95% KI)	21,55 (7,89, 35,22)	
p-värde	0,0029	
Totalpoäng (intervall 0-100)		
Justerat medelvärde	43,21	29,2
Skillnad i justerat medelvärde (95% KI)	14,01 (5,56, 22,45)	
Arm B: inkluderar enbart ingen profylaxperiod.		

Inkluderar enbart data innan upptitrering, för patienter vars dos blev upptitrerad.

Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor.

Haem-A-QoL-skalar sträcker sig från 0 till 100; lägre poäng återspeglar en bättre hälsorelaterad livskvalitet.

Kliniskt meningsfull skillnad: totalpoäng: 7 poäng; fysisk hälsa: 10 poäng

Analyserna är baserade på data från individer som gav svar både vid bedömningen före behandlingen inleddes (baseline) och vid vecka 25.

HAVEN 1 hälsostatusresultat

Tabell 11 visar en sammanfattning av jämförelsen mellan armen med Hemlibra profylax (arm A) och armen utan profylax (arm B) avseende EQ-5D-5L IUS och VAS efter 24 veckors behandling justerat för baseline.

Tabell 11 HAVEN 1: EQ-5D-5L-poäng hos patienter ≥ 12 år vid vecka 25

EQ-5D-5L-poäng efter 24 veckor	Arm B: utan profylax (n = 16)	Arm A: Hemlibra 1,5 mg/kg varje vecka (n = 29)
Visuell analog skala		
Justerat medelvärde	74,36	84,08
Skillnad i justerat medelvärde (95% KI)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
Index utility score		

Justerat medelvärde	0,65	0,81
Skillnad i justerat medelvärde (95% KI)	-0,16 (-0,25, -0,07)	

Arm B: inkluderar enbart ingen profylaxperiod.
Inkluderar enbart data innan upptitrering, för patienter vars dos blev upptitrerad.
Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor.
Högre poäng återspeglar en bättre livskvalitet.
Kliniskt meningsfull skillnad: VAS: 7 poäng, Index utility score: 0,07 poäng
Analyserna är baserade på data från individer som gav svar både vid bedömningen före behandlingen inleddes (baseline) och vid vecka 25.

HAVEN 6 hälsorelaterade resultat

I HAVEN 6 utvärderades HRQoL för patienter i alla åldrar med moderat hemofili

A baserat på frågeformuläret CATCH vid vecka 25.

CATCH-frågeformuläret (version 1.0) är ett validerat verktyg som utvärderar effekten av hemofili och dess behandling. Olika versioner av frågeformuläret finns för vuxna patienter, pediatrika patienter och pediatrika patienters vårdgivare. Hälsorelaterad livskvalitet vid Hemlibraprofylax förblev generellt stabil, med förbättringar inom området behandlingsbörda vilket konsekvent observerades i alla svarsgrupper.

Pediatrik population

Pediatriiska patienter (< 12 års ålder, eller 12 till 17 års ålder som vägde < 40 kg) med hemofili A med FVIII-inhibitorer (Studie BH29992 – HAVEN 2)

Veckovis Hemlibraprofylax utvärderades i en enkelarmad, multicenter, öppen klinisk prövning hos pediatriiska patienter (ålder < 12 år eller 12 till 17 år gamla med kroppsvikt < 40 kg) med hemofili A med FVIII-inhibitorer. Patienterna fick Hemlibraprofylax med en dos av 3 mg/kg en gång per vecka under de första 4 veckorna följt av 1,5 mg/kg en gång per vecka därefter.

Studien utvärderade farmakokinetik (PK), säkerhet och effekt inklusive effekten av veckovis Hemlibraprofylax jämfört med tidigare episodisk och profylaktisk behandling med bypass-preparat hos patienter som deltagit i icke-interventionsstudien innan de inkluderades i studien (intrapatientjämförelse).

Effektresultat

HAVEN 2 (interimsanalys)

Vid tidpunkten för interimsanalysen utvärderades effekten hos 59 patienter som var < 12 år och hade fått Hemlibra profylaktiskt varje vecka i minst 12 veckor, inklusive fyra patienter i åldern < 2 år, 17 patienter i åldern 2 till < 6 år, 38 patienter i åldern 6 till < 12 år. Årlig blödningsfrekvens och procentandel patienter utan blödningar beräknades (se tabell 12). Median observationstid för dessa patienter var 29,6 veckor (intervall: 18,4 till 63,0 veckor).

Tabell 12 Studie HAVEN 2: Översikt av effekt (interimsanalys)

Effektmått			
------------	--	--	--

	^a ABR (95% KI) ^b _n = 59	^c Median ABR (IQR) ^b _n = 59	% patienter med noll blödningar (95% KI) ^b _n = 59
Behandlade blödningar	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Alla blödningar	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Behandlade spontanblödnin gar	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Behandlade ledblödningar	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Behandlade blödningar i target joints	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR = årlig blödningsfrekvens (Annualized Bleed Rate); KI = konfidensintervall; IQR = kvartilavstånd (interquartile range), 25:e percentilen till 75:e percentilen

^a Beräknad med negativ binomialregressions (NBR) modell.

^b Effektdata från behandlade patienter i åldern < 12 år som hade deltagit i studien HAVEN 2 i minst 12 veckor (n = 59), eftersom studien inriktade sig på att undersöka behandlingseffekten baserat på ålder.

^c Beräknat ABR

Blödningsdefinitioner anpassade baserat på ISTH-kriterier.

Behandlade blödningar: blödningar behandlade med bypass-preparat.

Alla blödningar: blödningar behandlade med eller utan bypass-preparat.

Patienter exponerade för emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor.

I intrapatientanalysen resulterade veckovis Hemlibraprofylax i en kliniskt meningsfull minskning (98%) av förekomsten av behandlade blödningar hos 18 pediatrika patienter som hade minst 12 veckors Hemlibraprofylax jämfört med deras blödningsfrekvens insamlad i icke-interventionsstudien innan de inkluderades i studien (se tabell 13).

Tabell 13 HAVEN 2: Intrapatientjämförelse av årlig blödningsfrekvens (behandlade blödningar) för Hemlibraprofylax jämfört med tidigare profylax med bypass-preparat.

Effektmått	Tidigare behandling med bypass-preparat * (n = 18)	Hemlibraprofylax (n = 18)
Behandlade blödningar		
ABR (95% KI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% minskning	98%	
RR	0,02	
% patienter med noll blödningar (95% KI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Median ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
* Tidigare profylaktisk behandling för 15 av 18 patienter; tidigare episodisk (vid behov) behandling för 3 patienter Frekvensratio och konfidensintervall (KI) kommer från negativ binomialregressions (NBR)- modell och p-värde från Stratifierat Waldtest, jämförande ABR mellan specificerade armar.		

Intrapatient jämförelsedata från NIS.

Enbart patienter som deltog i NIS och i studie HAVEN 2 är inkluderade.

Blödningsdefinitioner anpassades baserat på ISTH-kriteria.

Behandlade blödningar: blödningar behandlade med bypass-preparat.

Patienter exponerade till emicizumab startade med en laddningsdos på 3 mg/kg/vecka i 4 veckor.

ABR = årlig blödningsfrekvens (Annualized Bleed Rate); KI = konfidensintervall; RR = frekvensratio (rate ratio);

IQR=interquartilintervall, 25e percentile to 75e percentilen

Trots att en högre följsamhet observerades med emicizumab profylax än med tidigare profylaktisk behandling med bypass-preparat kunde ingen skillnad i årlig blödningsfrekvens hos patienter med $\geq 80\%$ eller $< 80\%$ följsamhet av profylaktisk behandling med bypass-preparat enligt standardkrav i märkningen identifieras (data ska tolkas med försiktighet pga litet underlag).

På grund av den korta halveringstiden för bypass-preparat förväntas ingen kvarvarande effekt efter att det avslutats.

Bara de första fem doserna med emicizumab var nödvändigt att administrera under övervakning för att garantera säkerhet och rätt injektionsteknik. I likhet med profylaktisk behandling med bypass-preparat tilläts självadministrering i hemmet för alla följande emicizumabdoser.

Pediatrika hälsorelaterade resultat

HAVEN 2 Hälsorelaterade resultat

I HAVEN 2, utvärderades HRQoL för patienter i åldern ≥ 8 till < 12 år vid vecka 25 baserat på frågeformuläret Haemo-QoL-SF för barn (se tabell 14). Haemo-QoL-SF är ett validerat och pålitligt mått på HRQoL.

HRQoL för patienter i åldern < 12 år utvärderades också vid vecka 25 med frågeformuläret baserat på anpassad InhibQoL med aspekter av vårdgivarens börda som fylls i av vårdgivare (se tabell 14). Det anpassade InhibQoL är ett validerat och pålitligt mått på HRQoL.

Tabell 14 HAVEN 2: Förändring från innan behandlingen inleddes (baseline) till vecka 25 av fysiska hälsopoäng hos patienter (< 12 års ålder) efter behandling med Hemlibraprofylax som rapporterades av patienter och vårdgivare

	Haemo-QoL-SF
Fysiska hälsopoäng (intervall 0 till 100)^a	
Medelvärde poäng vid baseline (95% KI) (n = 18)	29,5 (16,4 - 42,7)
Medelvärde förändring från baseline (95% KI) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
	Anpassad InhibQoL med aspekter av vårdgivaren börda
Fysiska hälsopoäng (intervall 0 till 100)^a	
Medelvärde poäng vid baseline (95% KI) (n = 54)	37,2 (31,5 - 42,8)
Medelvärde förändring från baseline (95% KI) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)

^a Lägre poäng (negativa förändringspoäng) reflekterar bättre funktion.

Analyserna är baserade på data från individer som gav svar både vid bedömningen före behandlingen inleddes (baseline) och vid vecka 25.

Det finns begränsad erfarenhet av användningen av bypass-preparat eller faktor VIII under operationer och ingrepp. Användningen av bypass-preparat eller faktor VIII under operationer och ingrepp bestämdes av prövaren.

Om en genombrottsblödning inträffar ska patienter som får emicizumabprofylax omhändertas med tillgängliga behandlingar. För vägledning om bypass-preparat se avsnitt Varningar och försiktighet.

Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det en potential för ett immunsvär hos patienter behandlade med emicizumab. Totalt testades 739 patienter för anti-emicizumab-antikroppar i de poolade studierna. Trettiosex patienter (4,9%) testades positivt för anti-emicizumab-antikroppar. Hos 19 patienter (2,6%) var anti-emicizumab-antikropparna neutraliserande *in vitro*. Av dessa 19 patienter, hade de neutraliserande anti-emicizumab-antikropparna ingen betydande klinisk påverkan på farmakokinetiken eller effekten av Hemlibra hos 15 patienter, medan sänkt plasmakoncentration av emicizumab observerades hos 4 patienter (0,5%). En patient (0,1%) med neutraliserande anti-emicizumab-antikroppar och minskad plasmakoncentration av emicizumab fick

effektförlust efter fem veckors behandling och avslutade behandlingen med Hemlibra. Sammantaget var säkerhetsprofilen för Hemlibra likvärdig mellan patienter med anti-emicizumab-antikroppar (inklusive de med neutraliserande antikroppar) och de utan (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Äldre

Användning av Hemlibra hos patienter från 65 års ålder med hemofili A stöds av studierna HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 och HAVEN 6 . Baserat på begränsade data finns det inga belägg som tyder på en skillnad i effekt eller säkerhet hos patienter från 65 års ålder.

Farmakokinetik

Farmakokinetiken av emicizumab bestämdes genom icke-kompartiment-analys hos friska frivilliga och genom att använda en populationsfarmakokinetisk analys av en databas bestående av 389 patienter med hemofili A.

Absorption

Efter subkutan administrering hos patienter med hemofili A var absorptionshalveringstiden (absorption från administreringsstället till systemisk cirkulation) 1,6 dagar.

Efter upprepade subkutana administreringar om 3 mg/kg en gång varje vecka under de första 4 veckorna hos patienter med hemofili A var medelvärdet ($\pm$ SD) för plasmakoncentrationernas dalvärde för emicizumab $52,6 \pm 13,6$ µg/ml vid vecka 5.

Det förutspådda medelvärdet ($\pm$ SD) för C_{through} och C_{max} och kvoten av $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ vid steady-state för den rekommenderade underhållsdoseringen 1,5 mg/kg en gång i veckan, 3 mg/kg varannan vecka eller 6 mg/kg var fjärde vecka visas i tabell 15.

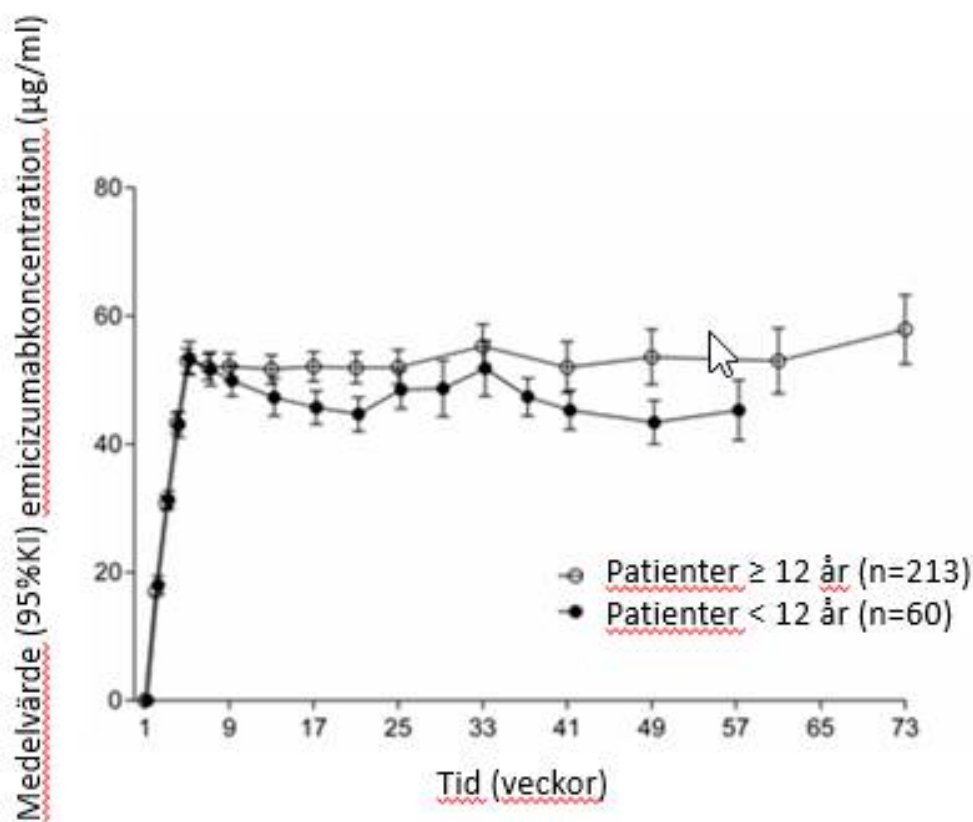
Tabell 15 Medelvärde ($\pm$ SD) steady state-koncentrationer för emicizumab

	Underhållsdos		
Parametrar	1,5 mg/kg en gång i veckan	3 mg/kg varannan vecka	6 mg/kg var fjärde vecka
$C_{\text{max, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	54,9 $\pm$ 15,9	58,1 $\pm$ 16,5	66,8 $\pm$ 17,7
$C_{\text{medel, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	53,5 $\pm$ 15,7	53,5 $\pm$ 15,7	53,5 $\pm$ 15,7
$C_{\text{dal, ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	51,1 $\pm$ 15,3	46,7 $\pm$ 16,9	38,3 $\pm$ 14,3
$C_{\text{max}}/C_{\text{dal}}$ kvot	1,08 $\pm$ 0,03	1,26 $\pm$ 0,12	1,85 $\pm$ 0,46
$C_{\text{medel, ss}}$ = medelkoncentrationen vid steady state; $C_{\text{max, ss}}$ = maximal plasmakoncentration vid steady state; $C_{\text{dal, ss}}$ = dalkoncentrationen vid steady state;. Farmakokinetiska parametrar deriverade från den populationsfarmakokinetiska modellen.			

Liknande farmakokinetiska profiler observerades efter dosering en gång i veckan (3 mg/kg/vecka i 4 veckor följt av 1,5 mg/kg/vecka) hos vuxna/ungdomar (≥ 12 år) och barn (< 12 år) (se figur 1).

Figur 1: Medelvärde ($\pm$ 95% KI) av emicizumab plasmakoncentrations-tidsprofiler för patienter ≥ 12 år (studierna

HAVEN 1 och HAVEN 3) jämfört med patienter < 12 år (studie HAVEN 2)



Hos friska frivilliga var den absoluta biotillgängligheten efter subkutan administrering av 1 mg/kg mellan 80,4 % och 93,1 % beroende på injektionsstället. Liknande farmakokinetiska profiler observerades efter subkutan administrering i buk, överarm och lår. Emicizumab kan administreras omväxlande vid dessa anatomiska platser (se avsnitt Dosering).

Distribution

Efter en enstaka intravenös dos om 0,25 mg/kg emicizumab hos friska frivilliga var distributionsvolymen vid steady state 106 ml/kg (dvs. 7,4 l för en 70 kg vuxen).

Distributionsvolymen (V/F), beräknad från den populationsfarmakokinetiska analysen, hos hemofili A-patienter efter flera subkutana doser av emicizumab var 10,4 l.

Metabolism

Metabolismen av emicizumab har inte studerats. IgG-antikroppar kataboliseras främst genom lysosomal proteolys för att sedan elimineras från eller återanvändas av kroppen.

Eliminering

Efter intravenös administrering av 0,25 mg/kg hos friska frivilliga var totalclearance av emicizumab 3,26 ml/kg/dag (dvs. 0,228 l/dag för en 70 kg vuxen) och genomsnittlig terminal halveringstid var 26,7 dagar.

Efter en enstaka subkutan injektion hos friska frivilliga var halveringstiden för eliminering ungefär 4 till 5 veckor.

Efter flera subkutana injektioner hos hemofili A-patienter var skenbart clearance 0,272 l/dag och den skenbara eliminationshalveringstiden var 26,8 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Emicizumab uppvisade dosproportionell farmakokinetik hos patienter med hemofili A efter den första dosen med Hemlibra över ett dosintervall som sträckte sig från 0,3 till 6 mg/kg. Exponeringen ($C_{medel, ss}$) av upprepade doser är jämförbara mellan 1,5 mg/kg

varje vecka, 3 mg/kg varannan vecka och 6 mg/kg var fjärde vecka.

Särskilda patientgrupper

Pediatriisk population

Effekten av ålder på farmakokinetiken av emicizumab bedömdes i en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade 5 småbarn (≥ 1 månad till < 2 år), 55 barn (under 12 år) och 50 ungdomar (12 till 17 år) med hemofili A.

Ålder hade ingen påverkan på farmakokinetiken av emicizumab hos pediatriiska patienter.

Äldre

Effekten av ålder på farmakokinetiken av emicizumab bedömdes i en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade tretton försökspersoner som var 65 år och äldre (inga försökspersoner var äldre än 77 år). Den relativa biotillgängligheten minskade med stigande ålder men inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken av emicizumab mellan försökspersoner < 65 år och försökspersoner ≥ 65 år observerades.

Etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser hos patienter med hemofili A visade att etnicitet inte hade någon påverkan på farmakokinetiken av emicizumab. Ingen dosjustering krävs för denna demografiska faktor.

Kön

Data hos kvinnliga patienter är för begränsade för att kunna dra några slutsatser.

Nedsatt njurfunktion

Inga dedikerade studier av effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av emicizumab har utförts.

De flesta av patienterna med hemofili A i den populationfarmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion (n = 332; kreatininclearance [CLcr] $\geq$ 90 ml/min) eller milt nedsatt njurfunktion (n = 27; CLcr på 60-89 ml/min). Milt nedsatt njurfunktion påverkade inte farmakokinetiken för emicizumab. Det finns begränsat med data tillgängliga för användning av Hemlibra hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (endast 2 patienter med CLcr på 30-59 ml/min) och inga data hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Påverkan av måttlig till gravt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av emicizumab kan inte fastställas.

Emicizumab är en monoklonal antikropp som rensas bort via katabolism snarare än renal utsöndring och en förändring av dos förväntas inte krävas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga dedikerade studier av effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av emicizumab har utförts. De flesta patienter med hemofili A i den populationsfarmakokinetiska analysen hade

normal leverfunktion (bilirubin och ASAT $\leq$ övre normalvärdet (ULN), $n = 300$) eller milt nedsatt leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN och ASAT $>$ ULN eller bilirubin från 1,0 till 1,5 x ULN och oavsett ASAT, $n = 51$). Endast 6 patienter hade måttligt nedsatt leverfunktion ($1,5 \times \text{ULN} < \text{bilirubin} \leq 3 \times \text{ULN}$ och oavsett ASAT). Milt nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken av emicizumab (se avsnitt Dosering). Säkerhet och effekt av emicizumab har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion inkluderades i kliniska studier. Inga data finns tillgängliga för användningen av Hemlibra hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Emicizumab är en monoklonal antikropp som rensas bort via katabolism snarare än hepatisk metabolism och en förändring av dos förväntas inte krävas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Andra särskilda populationer

Modellering visar att mindre frekvent dosering hos patienter med hypoalbuminemi och låg kroppsvikt för sin ålder medför lägre emicizumabexponering; simuleringar indikerar att dessa patienter fortfarande skulle ha nytta av kliniskt meningsfull blödningskontroll. Inga patienter med sådana karaktäristika inkluderades i kliniska studier.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på studier av akut och upprepad dostoicitet, inklusive säkerhetsfarmakologiska effektmått och effektmått för reproduktiv toxicitet.

Fertilitet

Emicizumab orsakade inga förändringar hos de reproduktiva organen hos cynomolgusapor av han- eller honkön upp till den högsta testade dosen 30 mg/kg/vecka (motsvarande 11 gånger den humana exponeringen vid den högsta dosen 3 mg/kg/vecka baserat på AUC).

Teratogenicitet

Det finns inga data tillgängliga avseende potentiella biverkningar orsakade av emicizumab på embryofetal utveckling.

Reaktioner vid injektionsstället

Reversibel blödning, perivaskulär mononukleär cellinfiltration, degeneration/nekros av subkutis och svullnad av endotel i subkutis noterades hos djur efter subkutan injektion.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 30 mg emicizumab*

Varje injektionsflaska med 0,4 ml innehåller 12 mg emicizumab med en koncentration av 30 mg/ml.

Varje injektionsflaska med 1 ml innehåller 30 mg emicizumab med en koncentration av 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 150 mg emicizumab*

Varje injektionsflaska med 0,4 ml innehåller 60 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

Varje injektionsflaska med 0,7 ml innehåller 105 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

Varje injektionsflaska med 1 ml innehåller 150 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

Varje injektionsflaska med 2 ml innehåller 300 mg emicizumab med en koncentration av 150 mg/ml.

* Emicizumab är en humaniserad monoklonal modifierad immunoglobulin G4 (IgG4) antikropp producerad med rekombinant DNA-teknologi i ovarialceller från kinesisk hamster.

Förteckning över hjälpämnen

L-arginin

L-histidin

L-asparaginsyra

Poloxamer 188

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Inga inkompatibiliteter mellan Hemlibra och polypropen- eller polykarbonatsprutor och nålar av rostfritt stål har observerats.

I avsaknad av kompatibilitetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Emicizumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

Hemlibra 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 år.

Hemlibra 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 år.

Oöppnade injektionsflaskor som tagits ut ur kylskåp kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30°C) i upp till 7 dagar.

Efter förvaring i rumstemperatur kan oöppnade injektionsflaskor ställas tillbaka i kylskåpet. Om en injektionsflaska förvarats utanför kylskåp och sedan ställs tillbaka ska den sammanräknade totala förvaringstiden utanför kylskåp inte överskrida 7 dagar. Injektionsflaskorna ska aldrig exponeras för temperaturer över 30°C.

Injektionsflaskor som har förvarats vid rumstemperatur i mer än 7 dagar eller som exponerats för temperaturer över 30 °C ska kasseras.

Öppen injektionsflaska och fylld spruta

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet när det har förts över från injektionsflaskan till sprutan användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hemlibra lösning är steril, fri från konserveringsmedel och klar att använda för subkutan injektion utan att behöva spädas.

Hemlibra ska inspekteras visuellt före administrering för att säkerställa att lösningen är fri från partiklar och missfärgningar.

Hemlibra är en färglös till svagt gul lösning. Lösningen ska kasseras om det finns synliga partiklar eller om produkten är missfärgad. Får ej skakas.

Hemlibra injektionsflaskor med injektionsvätska, lösning är endast avsedda för engångsbruk.

En spruta, en överföringsnål med filter eller en flaskadapter med filter samt en injektionsnål behövs för att dra upp Hemlibralösning från injektionsflaskan och injicera den subkutant.

Se rekommenderade egenskaper nedan:

En 1 ml spruta bör användas för injektioner upp till 1 ml av Hemlibralösning medan en 2 till 3 ml spruta bör användas för injektioner över 1 ml och upp till 2 ml.

Se Hemlibra "Användarinstruktioner" för hanteringsinstruktioner när flera injektionsflaskor ska kombineras i en spruta. Olika koncentrationer på injektionsflaskor (30 mg/ml och 150 mg/ml) ska inte kombineras i samma injektion för att administrera den förskrivna dosen.

1 ml spruta

Kriterier: genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-lock-spets, 0,01 ml gradering.

2 till 3 ml spruta

Kriterier: genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-lock-spets, 0,1 ml gradering.

Överföringsnål med filter

Kriterier för överföringsnål med filter: rostfritt stål med Luer-lock-anslutning, gauge 18 G, längd 35 mm (1½"), med ett filter på 5 mikrometer och företrädesvis med halvtrubbig spets.

Flaskadapter med filter

Kriterier för flaskadapter med filter: polypropen med Luer-lock-anslutning, med inbyggt filter på 5 mikrometer, passande injektionsflaska med 15 mm halsdiameter.

Injektionsnål

Kriterier: rostfritt stål med Luer-lock-anslutning, gauge 26 G (acceptabelt intervall 25-27 gauge) längd företrädesvis 9 mm (3/8") eller maximalt 13 mm (½"), företrädesvis med en nålsäkerhetsanordning.

Se avsnitt Dosering och bipacksedel (avsnitt 7 Användarinstruktioner) för ytterligare information om administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Färglös till svagt gul lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 30 mg/ml Färglös till svagt gul lösning

1 x 1 milliliter injektionsflaska, 24577:20, F

Injektionsvätska, lösning 150 mg/ml Färglös till svagt gul lösning

1 x 0,4 milliliter injektionsflaska, 49116:83, F

1 x 0,7 milliliter injektionsflaska, 85067:81, F

1 x 1 milliliter injektionsflaska, 120974:26, F

1 x 2 milliliter injektionsflaska, 240648:52, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning 30 mg/ml

Injektionsvätska, lösning 150 mg/ml