REGIONERNAS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

Koncizumab vid hemofili A och B, med inhibitorer

Tidig bedömningsrapport 2023-09-08

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Koncizumab
Nyhetsbeskrivning	Koncizumab är en monoklonal antikropp som binder proteinet tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Verkningsmekanismen är ny.
Klassificering	ATC-kod: B02BX10 Biologiskt läkemedel X
Företag	Novo Nordisk
Indikation, förväntad	Hemofili A och B. Första ansökan för marknadsföring inom EU avser patienter *med* inhibitorer. I ett senare skede planeras komplettering avseende patienter *utan* inhibitorer.
Verkningsmekanism	Koncizumab binder till och hämmar aktiviteten av proteinet TFPI, vars funktion är att förenas med både FXa och FVIIa-TF (tissue factor)-komplexet och att på så vis inhibera den FVII-medierade delen av koagulationskaskaden. Vid hemofili kompenseras den inhibitoriska effekten av TFPI otillräckligt av den intrinsiska delen av koagulationskaskaden. Hämningen av inhibitorn TFPI genom koncizumab syftar till att återställa den normala jämvikten mellan koagulationsfrämjande och koagulationshämmande faktorer [1].
Dosering, förväntad	0,15-0,25mg/kg/dag [2,3]. Långvariga behandlingar förväntas.
Administreringssätt	Koncizumab ges genom dagliga subkutana injektioner, vilket en majoritet av patienterna förväntas kunna göra utan hjälp av vårdpersonal. I studierna explorer4 och explorer5 (se nedan) injicerade försökspersonerna själva sina dagliga doser koncizumab[2,3].
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: januari 2023 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2023 Q4 PRIME: ☐ Särläkemedelsstatus EU: ☐ Accelerated assessment: ☐ Godkänt på andra marknader: Nej x Ja ☐ Var? *Ange land.*
Berörd vårdverksamhet	Hematologi (specialiserad vård)
Försäljningssätt	Recept X Rekvisition x Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Information om koncizumabs kostnad saknas för närvarande. Årskostnaden för emcizumab, en monoklonal antikropp med indikationen hemofili A, beräknas till drygt 4 miljoner kronor för en patient på 70 kg som behandlas veckovis (prisuppgift inhämtad från FASS 230417).
Behov av specifik diagnostika	Ja ☐ Nej X
Annan påverkan	Nej

Sjukdomen	
Förekomst	Hemofili A och B har tillsammans en prevalens på 10 (nästan enbart män eller pojkar) per 100 000 invånare (båda kön inräknade). Hemofili A är fem gånger vanligare än hemofili B [4]. Hos cirka 30 procent av patienterna med svår hemofili A och hos 10 till 15 procent med svår hemofili B kompliceras behandlingen med faktorkoncentrat av att det bildas neutraliserande antikroppar mot FVIII respektive FIX (s.k. inhibitorer).
Sjukdomens svårighetsgrad	Hemofili A och B orsakas av mutationer i generna för FVIII respektive FIX, som ger upphov till brist på dessa faktorer och därmed ineffektiv koagulation. Sjukdomen kännetecknas av blödningstendens i varierande grad. Vid medelsvåra och svåra former uppträder blödningar spontant eller vid lindriga trauman, ofta i leder och muskler, men även i hud, slemhinnor och inre organ, inklusive hjärnan. Upprepade blödningar deformerar de drabbade lederna och orsakar på så vis inskränkningar i rörligheten, kroniska smärtor och muskelförtvinningar. Utan lämplig profylaktisk behandling förväntas sjukdomen förkorta medellivslängden med tio år [5].
Nuvarande behandling	Behandlas barn X och/eller vuxna X Vid svåra kliniska former av hemofili ges regelbunden intravenös behandling med koncentrat av rekombinant FVIII respektive FIX, upp till tre till fyra gånger per vecka vid hemofili A och två gånger vid hemofili B. Behandlingen syftar till att förebygga blödningar i leder och andra organ. Behandlingen bör helst påbörjas från ett års ålder och anpassas i övrigt till livssituationen, till exempel patientens individuella blödningstendens och fysiska aktivitet. Vid blödningar trots pågående profylax krävs extrainfusioner av faktorkoncentrat. Under senare år har man även försökt att glesa ut infusionsintervallen något genom att använda faktorkoncentrat med förlängd eliminationstid [5], som till exempel efmoroctocog alfa [6] och eftrenonacog alfa [7]. Vissa patienter med hemofili A och B utvecklar inhibitorer. Vid höga antikroppstitrar är behandling med faktorkoncentrat ineffektiv. Induktion av immuntolerans genom att tillförsel av stora mängder FVIII eller FIX under en längre tid, ibland i kombination med immunsuppressiva eller cytostatika, kan prövas när patienter har inhibitorer. Behandling med så kallade by-passing agents (plasma-deriverat protrombinkomplex eller rekombinant faktor VIIa) kan ges vid blödningar eller som profylax till patienter med inhibitorer. Vid hemofili A finns numera även möjlighet att behandla med emcizumab, en humaniserad antikropp som vid FVIII-brist verkar på koagulationskaskaden via bindning till FIXa och FXa. Vid medelsvår eller mild hemofili behandlas patienterna med faktorkoncentrat när en blödning inträffar. Desmopressin kan vara ett alternativ till faktorkoncentrat vid mild hemofili [5].

	Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Nordic hemophilia guidelines (Nordic Hemophilia Council). Uppdaterat i oktober 2022. Nordic Hemophilia Guidelines (nordhemophilia.org)

Vetenskaplig dokumentation

	explorer4 (NCT03196284) [2,3]	**explorer5** (NCT03196297) [2,3]	**explorer7** (NCT04083781) [8,9,]
Typ av studie	Fas II Huvuddel: Öppen randomiserad multicenterstudie med 24 veckors uppföljningstid. Förlängningsdel: Enarmad uppföljning av patienter som avslutat huvuddelen under ytterligare 52–102 veckor	Fas II Huvuddel: Enarmad multicenterstudie med 24 veckors uppföljningstid. Förlängningsdel: Uppföljning av patienter som avslutat huvuddelen under ytterligare 52–102 veckor.	Fas III Blandat upplägg med en randomiserad del (arm 1 mot arm 2) samt en öppen del (armar 3 och 4) efter utökning av antalet patienter; för den öppna delen hittades inga publicerade resultat. Arm 1: vid-behovs-behandling (eptacog alfa när blödningar uppstår) utan koncizumab Arm 2: blödningsprofylax med koncizumab Arm 3 (patienter från explorer4): koncizumab Arm 4 (patienter som tidigare fått annan profylax eller behandlats vid behov): koncizumab.
Status	Avslutad	Avslutad	Pågående
Antal patienter	Huvuddel: 26 män Förlängningsdel: 25 män	Huvuddel:36 män Förlängningsdel: 32 män	Arm 1: 19 patienter Arm 2: 33 patienter Arm 3 och 4: sammanlagt 81 patienter
Patientpopulation Inklusion, urval	• ≥ 18 år • Hemofili A eller B med dokumenterade inhibitorer (≥ 5 Bethesdaenheter)	• ≥ 18 år • Svår hemofili A (FVIII-aktivitet mindre än 1 procent) • Inga inhibitorer	• ≥ 12 år • Hemofili A eller B • Dokumenterade inhibitorer (≥ 0,6 Bethesdaenheter) • Tidigare behov av ”bypassing agents” (för de patienter som inte rekryterades från explorer4)
Exklusion, urval	• Blödningsbenägenhet utöver hemofili A • Tromboembolisk sjukdom • Inflammatorisk/infektionssjukdom med systemisk behandling • Njur-/leverfunktionspåverkan • Lågt fibrinogen/ antitrombin/låga trombocyter • Pågående profylax med fVIII eller fIX	• Anamnes på inhibitorer mot FVIII • Blödningsbenägenhet utöver hemofili A • Tromboembolisk sjukdom • Inflammatorisk/infektionssjukdom med systemisk behandling • Njur-/leverfunktionspåverkan • Lågt fibrinogen/låga trombocyter • Pågående profylax mot fVIII	• Misstänkt eller känd allergi mot studieläkemedlet • Koagulationsrubbning utöver hemofili • Pågående eller planerad induktion av immuntolerans • Anamnes på eller hög risk för tromboembolisk sjukdom

Interventions-behandling	Huvuddel: Subkutan injektion av laddningsdos koncizumab 0,5 mg/kg, därefter 0,15/0,20/0,25 mg/kg dagligen i 24 veckor Förlängningsdel: Fortsatt behandling med koncizumab i individanpassad dosering enligt ovan.	Huvuddel och förlängningsdel: Subkutan injektion av koncizumab 0,15/0,20/0,25 mg/kg dagligen i 24 veckor	Armar 2, 3, 4: Subkutan injektion av laddningsdos koncizumab (1,0 mg/kg), därefter 0,20 mg/kg med möjlighet att öka/sänka dosen i 24 eller 32 + upp till 136 veckor.
Jämförelsearm /-ar	Huvuddel: Behandling med eptacog alfa (rekombinant FVIIa) vid behov Förlängningsdel: Ingen jämförelsearm	Ingen jämförelsearm	Arm 1: Vid behovsbehandling med eptacog alfa men ingen profylax med koncizumab
Resultat Primär utfallsvariabel	Uppskattat antal blödningar per år (Annualized Bleeding Rate, ABR): Huvuddel • Med koncizumab: 4,5 (95 % KI 3,2–6,4) • I kontrollgruppen: 20,4 (95 % KI 14,4–29,1) Huvuddel + förlängningsdel • Patienter med hemofili A och neutraliserande antikroppar: 3,8 (95 % KI 2,2–6,4) • Patienter med hemofili B och neutraliserande antikroppar: 6,2 (95 % KI 3,4–11,1)	Uppskattat antal blödningar per år (Annualized Bleeding Rate, ABR): Huvuddel • 7,0 (95 % KI 4,6-10,7) Huvuddel + förlängning • 6,4 (95 % KI 4,1–9,9)	Antal blödningar per år (Annualized Bleeding Rate, ABR), skattningar utifrån data från armarna 1 och 2: • Med koncizumab: 1,7 (95 % KI 1,0–2,9) • I kontrollgruppen: 11,8 (95 % KI 7,0–19,9)
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Uppskattad ABR, spontana blödningar Huvuddel: • Med koncizumab: 2,3 (95 % KI 1,4–3,6) • I kontrollgruppen: 18,5 (95 % KI 12,4–27,6) • Huvuddel + Förlängningsdel • Patienter med hemofili A och neutraliserande antikroppar: 1,6 (95 % KI 1,0–2,7) • Patienter med hemofili B och neutraliserande antikroppar: 2,1 (95 % KI 1,2–3,7)	Uppskattat ABR, spontana blödningar: Huvuddel: • 2,5 (95 % KI 1,5–4,3) Huvuddel + Förlängning: • 2,1 (95 % KI 1,3–3,3) 9 patienter utvecklade antikroppar mot studieläkemedel men titrarna var låga hos samtliga.	

	Sammanlagt utvecklade 6 patienter antikroppar mot koncizumab.		
Säkerhet	Oönskade händelser (AEs) som registrerades under studiens huvud- och förlängningsdel avsåg bland annat komplikationer vid injektionsstället, såsom hematom (6 patienter), pyrexi (2 patienter), infektion (12 patienter), ökning av D-dimer (2 patienter) och ökning av protrombinfragment 1 och 2 (2 patienter). 5 allvarliga AEs rapporterades. 1 patient avslutade sitt deltagande under huvuddelen av studien och 3 under förlängningen, varav 1 p.g.a. behandlingssvikt och 1 på misstanke om bristande effekt (utifrån oförändrat TFPI och förekomst av neutraliserande antikroppar mot koncizumab).	Oönskade händelser (AEs) som registrerades under studiens huvud- och förlängningsdel avsåg bland annat reaktioner vid injektionsstället (14 patienter), infektioner (29 patienter), en icke behandlingskrävande överkänslighetsreaktion (1 patient), ökning av D-dimer (9 patienter) och ökning av protrombinfragment 1 och 2 (7 patienter). 5 allvarliga AEs rapporterades. 4 patienter avslutade sitt deltagande under huvuddelen av studien, varav 1 p.g.a. bristande effekt, och 3 under förlängningsdelen, varav 2 p.g.a. bristande effekt.	Säkerhetsinformation avser samtliga armar i studien. Allvarliga trombotiska händelser inträffade hos 2 patienter (efter behandling av ett okänt antal), varpå studien pausades. Studien återupptogs efter att ”åtgärder”, sattes in för att reducera risken för nya händelser, bland annat ändrat dosförfarande enligt ovan. 14 allvarliga AEs rapporterades i koncizumabarmarna, varav 2 hade dödlig utgång. Det bedömdes inte troligt att de var orsakade av studieläkemedlet (bilolycka och COVID-19-infektion). 2 dödsfall inträffade också under studiens paus.

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Tolkningen av rapporterade studieresultat försvåras av att koncizumab inte jämförts med någon aktuell standardbehandling vid hemofili och att de genomsnittliga uppföljningstiderna var – med tanke på att klinisk behandling kan pågå länge – relativt korta. Vid tidpunkten för aktuell rapport är studiedetaljerna dessutom ofullständigt publicerade, detta gäller även observationerna avseende svåra AEs. Det noteras också att en väsentlig del av patienter som deltog i studien explorer4 därefter inkluderades i explorer7, vilket kan leda till att den sammanlagda osäkerheten i resultaten underskattas. Studien explorer5 inkluderade enbart patienter *utan* inhibitorer och är därför av begränsat värde för den initialt planerade lanseringen av koncizumab för patienter *med* inhibitorer.

Pipeline

Andra läkemedel med aktuell indikation	• Efanesoctocog alfa (nyligen godkänd i USA vid hemofili A) • SerpinPC (hemofili A och B), fas II • Marstacimab (hemofili A och B), fas III • Mim8 (FVIIIa mimetic) (hemofili A), fas III
Andra indikationer för läkemedlet	Nej

Övrigt

Flera pågående men ännu opublicerade studier undersöker effekten av koncizumab hos patienter med hemofili A och B. Studien explorer6 utvärderar effekten av koncizumabprofylax hos patienter med eller utan inhibitorer som behandlats blödningsförebyggande eller enbart vid behov [10]. Studien explorer8 har en likartad design som explorer7 men inkluderar patienter med svår hemofili A och B utan inhibitorer [11]. Explorer6, explorer7 och explorer8 är pågående och ännu opublicerade. Till explorer10 rekryteras

fortfarande barn med hemofili A och B, med eller utan inhibitorer; denna studie har ingen kontrollarm [12]. I explorer7 och explorer8 har tre olika patienter drabbats av allvarliga trombotiska händelser, varpå hela studieprogrammet pausades. Studierna fortsattes efter att Novo Nordisk hade etablerat nya guidelines för farmakologisk behandling av genombrottsblödningar samt en uppdatering av dosförfarandet [13].

En studie med pågående rekrytering undersöker trombosrisken med koncizumab vid olika koncentrationer av tissue factor (TF) [14].

Fotnot:
Samtidigt som den tidiga bedömningsrapporten färdigställdes, så publicerades Explorer7-studien: Matsushita et al. N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2216455. PMID: 37646676).

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.

Astrid Ecorcheville
ST-läkare
Klinisk farmakologi Lund

Holger Kraiczi
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi Lund

Referenser

1. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebl P, Windyga J, Jiménez-Yuste V, Hyseni A, Friedrich U, Chowdary P. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2018 Nov;16(11):2184-2195.
2. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Blood. 2019 Nov 28;134(22):1973-1982.
3. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupančić-Šalek S, Oldenburg J, Chowdary P. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. Blood Adv. 2022 Jun 14;6(11):3422-3432.
4. Socialstyrelsen. Sällsynta hälsotillstånd; Blödarsjuka [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2003[Uppdaterad 2021-08-18. 2015; citerad 2023- 04-17]. Hämtad från: Blödarsjuka - Socialstyrelsen
5. Nordic Hemophilia Council. Nordic Hemophilia Guidelines [Internet]. Köpenhamn. [Uppdaterad 2022; cited 2023-04-17]; Tillgänglig på: Nordic Hemophilia Guidelines (nordhemophilia.org)
6. FASS: Produktresumé ELOCTA [Internet]. Stockholm; Läkemedelsindustriföreningen; 2015. [senast uppdaterad 2021-01-14; cited 2023-04-17]; Tillgänglig på: ELOCTA - FASS Vårdpersonal
7. FASS: Produktresumé ALPROLIX. [Internet]. Stockholm; Läkemedelsindustriföreningen; 2016. [senast uppdaterad 21-11-02. 2016 ;cited 2023-04-17]; Tillgänglig på: ALPROLIX - FASS Vårdpersonal
8. Clinicaltrials.gov. NCT04083781 - Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors (explorer7) [Internet]. Bethesda; National Library of Medicine. September 2019 [senast uppdaterad 2023- 03-28 ;cited 2023-04-

24]; Tillgänglig på: Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors - Full Text View - ClinicalTrials.gov

9. Jiménez Yuste V, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, Haaning J, Jacobsen S, Mahlangu J, Matsushita T, Nogami K, Shapiro A. Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors: Efficacy and Safety Results From the Primary Analysis of the Phase 3 explorer7 Trial [abstract]. I Proceedings of the 30th ISTH Congress [Internet].The ISTH 2022 Congress: 9-13 juni 2022 [cited 230417]. Tillgänglig på: Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors: Efficacy and Safety Results From the Primary Analysis of the Phase 3 explorer7 Trial - ISTH Congress Abstracts
10. Clinicaltrials.gov. NCT03741881 A Study Following People With Haemophilia A and B, With or Without Inhibitors, When on Usual Treatment (Explorer™6) (explorer™6). Bethesda; National Library of Medicine. November 2018. [cited 2023-04-24]; Tillgänglig på: A Study Following People With Haemophilia A and B, With or Without Inhibitors, When on Usual Treatment (Explorer™6) - Full Text View - ClinicalTrials.gov
11. Clinicaltrials.gov. NCT04082429 Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors (explorer8). Bethesda; National Library of Medicine. September 2019. [cited 2023-04-24]; Tillgänglig på: Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors - Full Text View - ClinicalTrials.gov
12. Clinicatrials.gov. NCT05135559. A Research Study on How Well Concizumab Works for You if You Have Haemophilia A or B With or Without Inhibitors (Explorer10). Bethesda; National Library of Medicine. November 2021. [cited 2023-04-24]; Tillgänglig på: A Research Study on How Well Concizumab Works for You if You Have Haemophilia A or B With or Without Inhibitors - Full Text View - ClinicalTrials.gov
13. Valer Seremetis S, Cepo K, Skovgaard Rasmussen J, Høyer Rose T, Tamer S, Porstmann T, Haaning J. Risk Mitigation Strategy for Concizumab Clinical Trials after Pause Due to Non-Fatal Thrombotic Events. Blood. 2020 Nov;136 (supplement 1):40.
14. Clinicaltrials.gov. NCT05617209. In Vitro Correction of Thrombin Generation by Concizumab (Anti-TFPI) for Severe Hemophilia Patients. Bethesda; National Library of Medicine. November 2022 [cited 2023-04-24]. Tillgänglig på: In Vitro Correction of Thrombin Generation by Concizumab (Anti-TFPI) for Severe Hemophilia Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.