

Emicizumab (Hemlibra) vid hemofili A med inhibitorer

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2018-01-30

Datum för leverans: 2018-03-18

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 landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Emicizumab (ACE910) är en humaniserad rekombinant bispecifik antikropp som genom att binda till såväl koagulationsfaktor IX/IXa som X/Xa påskyndar den av faktor IXa katalyserade aktiveringen av koagulationsfaktor X på ett liknande sätt som koagulationsfaktor VIIIa [1]. ACE910 kan bidra till koagulation av plasma från individer med hemofili A oberoende av närvaron av så kallade inhibitorer (antikroppar mot koagulationsfaktor VIII) [1]. Preparatet är framtaget av Chugai Pharmaceutical Co. Ltd och utvecklas av Chugai, Roche och Genentech [2]. I den pivotala studien HAVEN 1 gavs emicizumab som subkutan injektion i dosen 3 mg/kg/vecka under fyra veckor följt av emicizumab 1,5 mg/kg/vecka [3].

Förväntat godkännande

Läkemedlet godkändes i slutet av februari 2018 av den europeiska kommissionen på följande indikation: Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A with factor VIII inhibitors. Hemlibra can be used in all age groups.

Kliniskt behov och patientpopulation

Incidensen av hemofili A (brist på faktor VIII) och B (brist på faktor IX) är cirka 1/10 000. Sjukdomen drabbar män men anlagsbärande kvinnor kan ha blödningsymtom beroende på nivå av koagulationsfaktorer [4]. Detta innebär att det i Sverige finns cirka 900 pojkar eller män med någon av de två sjukdomsformerna. Hemofili A är fem gånger vanligare än hemofili B. Drygt hälften av patienter med hemofili A har den svåra eller medelsvåra formen [4]. Det kan uppskattas att det för närvarande finns cirka 400 individer i Sverige med svår hemofili A som behandlas med faktor VIII-preparat [5]. Av dessa beräknas cirka 30 procent utveckla inhibitorer, framförallt tidigt under behandlingen (som litet barn). Patienter som utvecklar inhibitorer behandlas idag med immuntoleransbehandling (se Rekommenderad behandling idag) vilket dock inte har effekt hos alla. Initialt är det rimligt att anta att emicizumab blir aktuellt i den grupp patienter med inhibitorer som inte svarar på immuntoleransbehandling, cirka 15–20 patienter i Sverige [5].

Förskrivarkategori

Specialistläkare i internmedicin/koagulation som handlägger patienter med blödarsjuka.

Rekommenderad behandling idag

Behandlingen av hemofili A består av att tillföra koagulationsfaktor VIII intravenöst tre till fyra gånger i veckan. Eftersom halveringstiden av faktor VIII är cirka 12 timmar sjunker nivån av faktor VIII i blodet tillbaka till ursprungsnivån inom cirka två till tre dygn och den närmaste tiden före schemalagd infusion finns risk för blödningar som då kan kräva extra tillförsel av faktorkoncentrat [4]. Behandlingen påbörjas idag redan vid cirka ett års ålder, innan barnet fått upprepade ledblödningar. Cirka 30 procent utvecklar inhibitorer som kan hämma effekten av tillförd faktor VIII. Personer som har höga nivåer av inhibitorer får inte längre någon blodstillande effekt av det givna koncentratet. Blödning måste då stoppas med andra koagulationsfaktorer (till exempel aktiverat protrombinkomplex (Feiba) och eptacog alfa (NovoSeven), även kallade bypass-preparat). Hos denna grupp försöker man framkalla immuntolerans, eventuellt i kombination med immunsuppressiv behandling, så att faktor VIII-preparat åter blir effektiva. Detta fungerar hos 70-80 procent av barnen [4].

Klinisk effekt

Det föreligger studiedata från en öppen, randomiserad fas III-studie [3] och en kombinerad fas I/II-studie [6-8]. Fas III-studien (HAVEN 1) inkluderade 109 manliga patienter med hemofili A som utvecklat antikroppar mot faktor VIII [3]. Denna studie inkluderade patienter från 12 års ålder i flera patientkategorier som delades upp i olika studiegrupper (A och B som jämfördes med varandra samt, C och D). Patienter som återkommande behandlades med bypass-preparat randomiserades 2:1 till att erhålla emicizumabprofylax med 3 mg/kg/vecka under fyra veckor följt av 1,5 mg/kg/vecka under de resterande veckorna (Studiegrupp A; n=35 varav 4 barn) eller kontrollgruppen utan emicizumab (studiegrupp B; n=18 varav 2 barn). Dessutom redovisar man utfallet för en grupp som innan studiestart och behandling med emicizumab hade profylax med bypass-preparat (studiegrupp C; n=49 varav 26 barn) samt patienter som inte kunde inkluderas i grupp A, B eller C eftersom det stipulerade patientantalet för dessa grupper redan hade nåtts: grupp D (n=7 inga barn) [3].

Det primära effektmåttet i HAVEN 1 utgjordes av skillnaden i blödningshändelser mellan studiegrupp A och B i behandlade blödningshändelser [3]. Antalet blödningshändelser i studiepopulationen var insamlade under minst 24 veckor och omräknat till årligt antal blödningshändelser. Man fann att antalet behandlingskrävande blödningar per år var 23,3 i grupp B (utan emicizumab) och 2,9 i grupp A (som fick emicizumab) (Tabell I). Detta innebär en relativ risk på 0,13. Andelen patienter utan blödningar var 62,9 procent i grupp A och 5,6 procent i kontrollgruppen. Som sekundära effektmått analyserades skillnader avseende samtliga blödningshändelser (oberoende av behandling med bypass-preparat), behandlade spontanblödningar och behandlade ledblödningar. Förekomsten av samtliga blödningshändelser var 80 procent lägre i behandlingsgrupp A (1,3 jämfört med 28,3 blödningshändelser per år i grupp B) än i kontrollgruppen. Antalet behandlade spontanblödningar respektive ledblödningar var också högre i kontrollgruppen (16,8 respektive 6,7 händelser per år) än i emicizumabgruppen (1,3 respektive 0,8 händelser per år) vilket innebär en minskning med 92 procent respektive 89 procent (Tabell 1) Resultaten i HAVEN 1 var konsistenta i alla subgrupper förutom hos patienter över 65 år (n=1) och hos de som inte haft frekventa blödningar i en enskild led (led med minst tre blödningar under sex månader föregående studiestart, även kallad mälled) (n=10) [3].

Livskvalitet var en annan sekundärvariabel. Detta mättes med Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) subskalan för fysisk hälsa och hälsostatus enligt EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D-5L) visuell analogskala. För samtliga dessa mått förelåg statistiskt bättre utfall i gruppen som behandlades med emicizumab jämfört med kontrollerna [3].

Efter 24 veckor fortsatte 31 av 35 patienter från grupp A med emicizumab. Tre patienter avbröt behandlingen (en på grund av trombotisk mikroangiopati, en på grund av hudnekros och tromboflebit och i ett fall beslutade den behandlande läkaren att avbryta deltagandet i studien). En patient i denna grupp påbörjade aldrig behandlingen med emicizumab [3].

Kliniska observanda

Emicizumab administrerades subkutant en gång i veckan. Halveringstiden för emicizumab ligger mellan 28,3 och 34,4 dagar [6, 7].

I den tidiga fas I-studien på patienter med hemofili A med eller utan inhibitorer noterades ingen dosbegränsande toxicitet [6]. I HAVEN 1 rapporterades fem fall av trombotiska händelser [3]: tre fall med trombotisk mikroangiopati, ett fall med sinus cavernosus-trombos och ett fall med hudnekros. Hos samtliga dessa patienter hade man vid upprepade tillfällen administrerat aktiverad protrombinkomplex-koncentrat. Hos de patienter som enbart erhöll emicizumab noterades inga trombotiska händelser. Allvarliga biverkningar (SAE) rapporterades hos nio deltagare (9 %), fyra i grupp A, en i grupp B och fyra i grupp C. De vanligaste biverkningarna var lokal reaktion vid injektionsstället som förekom hos 23,5 procent i grupp A, 7,7 procent i grupp B och 10,2 procent i grupp C. Övre luftvägsinfektion var också vanligare hos emicizumabbehandlade (20,6 % i grupp A och 4,1 % i grupp C jämfört med 0 % i grupp B) [3].

I redovisningen av långtidsuppföljningen av fas I/II-studien noterades allvarliga biverkningar, så kallade SAE, hos 4/18 patienter varav två med inhibitorer och två utan inhibitorer. En patient med inhibitorer fick en blödning i höftleden 22 veckor efter den senaste emicizumabdosen. En patient utan inhibitorer fick efter 440 dagar buksmärta som berodde på appendicit. En patient utan inhibitorer sjukhusvårdades för mesenteriskt hematom efter 477 dagar. Ett tillfälligt uppehåll med emicizumab gjordes mellan vecka 69 och 75 och inga ytterligare blödningar rapporterades. Den fjärde patienten med inhibitorer sjukhusvårdades för subkutan blödning i tungspetsen och näsblod efter 860 dagar. Patienten behandlades med bypass-preparat och fortsatte med emicizumab [8].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

De pågående studierna för emicizumab vid hemofili A sammanfattas i tabell 2. Ytterligare indikation som är aktuell är således svår hemofili A oavsett förekomst av inhibitorer eller ej.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Olika metoder för att förlänga halveringstiden för rekombinant koagulationsfaktor VIII har testats i kliniska prövningar och fördelen är marginell [9]. Vi har inte noterat andra preparat med liknande verkningsmekanism som emicizumab.

Kostnad

Kostnaden är inte känd i dagsläget.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Detta preparat har potential att förändra handläggningen av patienter med hemofili A med inhibitorer. Omfattningen är i nuläge svår att överblicka, men ett mindre vårdbehov på grund av blödningar och ett minskat behov av extra faktor VIII-injektioner och bypass-preparat samt sjukhusvård till följd av blödningar skulle kunna bli aktuellt. Utifrån studieresultaten borde behovet av behandling för att uppnå immuntolerans för faktor VIII hos patienter med inhibitorer minska. Hur dessa eventuella kostnadsbesparingar förhåller sig till kostnaden för emicizumabbehandling återstår att se.

Uppföljningsmöjligheter

I det svenska hemofiliregistret [10] registreras uppgifter som kan användas för utvärdering av behandling såsom förekomsten av blödningar per år, och ledsador, vilket är seneffekten av tidigare ledblödningar. Dessa mäts funktionellt med så kallade ledscore, vilket är en fysikalisk undersökning som utförs av sjukgymnast.

Läkemedelskostnader kan följas med sedvanlig läkemedelsstatistik. Dessutom kan det bli aktuellt att inhämta uppgifter från de kliniker som handlägger patienter med hemofili A för att ta reda på om det har skett någon förändring av vårdbehov och vårdkostnader över tid.

Andra marknader

Sedan 2015 har emicizumab fått ”orphan drug status” vid behandling av hemofili A med inhibitorer, av EMA [11]. I november 2017 godkände FDA emicizumab som rutinprofylax för att förebygga och minska frekvensen blödningsepisoder hos vuxna och pediatrika patienter med hemofili A [18].

Troliga framtida försäljningsargument

I ett pressmeddelande från Roche citeras Professor Johannes Oldenburg från institutet för experimentell hematologi och transfusionsmedicin i Bonn, försteförfattaren för HAVEN 1-studien som säger (fritt översatt) att ”reduktionen i blödningshändelser vid emicizumab jämfört med bypass-behandling vid behov eller profylaktiskt, stödjer att detta kan vara en av de viktigaste vetenskapliga framsteg inom hemofili A-behandling på över 30 år” [2]. Ett annat argument som kan förväntas framföras av företaget är att emicizumabbehandling hos vuxna och ungdomar med hemofili A med inhibitorer har erhållit beteckningen “Breakthrough Therapy Designation” av FDA. Detta innebär att de preliminära data tyder på en substantiell förbättring i behandlingsutfallet jämfört med existerande behandlingar [12].

Författare

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare i klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Mia von Euler

Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inget jäv föreligger

Tabell 1 avslutade studie

	HAVEN 1 [3, 13]	JapicCTI, 121934 [6, 7]	JapicCTI-132195 [8]
Antal patienter	109, Grupp A=35, Grupp B=18, Grupp C+D=56	18	18
Inklusionskriterier (urval)	Hemofili A >12 år tidigare behandling med bypass-preparat hög titer av FVIII inhibitorer	Allvarlig hemofili A med och utan inhibitorer >12 år	Förlängning av JapicCTI 121934
Exklusionskriterier (urval)	Andra blödarsjukdomar än hemofili A; pågående eller planerad immuntolerans-induktionsbehandlingsprofylax med faktor VIII-preparat; tromboemboliska händelser inom de senaste 12 mån.	Andra blödarsjukdomar än hemofili A. Andra infektioner än HIV, hepatit B eller C Låga värden på protein C, fritt protein S eller antitrombinaktivitet	Andra blödarsjukdomar än hemofili A. Andra infektioner än HIV, hepatit B eller C Låga värden på protein C, fritt protein S eller antitrombinaktivitet
Primärt utfallsmått	Skillnad i antal behandlade blödningshändelser presenterade som årliga blödningshändelser* i gruppen randomiserad till emicizumabprofylax (A) och kontrollgruppen utan profylax (B).	Säkerhet (biverkningar, EKG-förändringar, vitalparametrar, laboratorieavvikelser) Farmakokinetik och dynamik	Säkerhet (biverkningar, EKG-förändringar, vitalparametrar, lab.) Anti-drug-antikroppar (ADA) Farmakokinetik och dynamik
Sekundära utfallsmått (urval)	Skillnad i alla årliga blödningshändelser* mellan grupp A (emicizumab) och B (utan emicizumab). Resultat för grupp C (fått emicizumab utan randomisering) redovisas även men utan statistisk analys av jämförelse mot A och B. Livskvalitet mätt med Haem-A-QoL och EQ-5D-5L	Beräknade årliga blödningshändelser	
Uppföljningstid	≥24 veckor	12	>2 år
Jämförelsearmar	Inget emicizumab (grupp B)	-	-
Dos	3 mg/kg/v under 4 v sedan 1,5 mg/kg/v administrerat sc	Kohort 1 (n=6): Laddningsdos 1 mg/kg/1:a veckan, sedan 0,3 mg/kg/v Kohort 2 (n=6): Laddningsdos 3 mg/kg/1:a veckan, sedan 1 mg/kg/v Kohort 3 (n=6): 3 mg/kg/v	Kohort 1: 0,3–1 eller 3 mg/kg/v Kohort 2: 1–3 mg/kg/v Kohort 3: 3 mg/kg/v
Studietyp	Fas III, randomiserad öppen	Fas I/II. Öppen, icke-randomiserad	Fas I/II, öppen förlängningsstudie

Resultat primärt effektmått	Antal blödningshändelser per år* som behandlas med bypass-preparat:	Antal blödningar på ett år (extrapolerat från resultat vid 12 veckor) (median, min-max)		Antal blödningar på ett år (median)	
	<p>Grupp A) Emicizumab-profylax (n=35) 2,9 händelser (95 % KI: 1,7 - 5,0)</p> <p>Grupp B) Utan emicizumab (n=18) 23,3 händelser (95 % KI: 12,3 - 43,9)</p> <p>RR= 0,13 (p<0,0001)</p> <p><i>Inga blödningshändelser:</i> 63% i grupp A och 6 % i grupp B</p> <p>Grupp C) Emicizumab-profylax (n=49) 5,1 händelser (95 % KI: 2,3-11,2)</p>	<p>Baseline Kohort 1 32,5 (8,1-77,1)</p> <p>Kohort 2 18,3 (10,1-38,6)</p> <p>Kohort 3 15,2 (0,0-32,5)</p>	<p>Emicizumabdos 0,3 mg/kg/v 4,4 (0,0-59,5)</p> <p>1 mg/kg/v 0 (0-4,3)</p> <p>3 mg/kg/v 0 (0-4,2)</p>	<p>Baseline Kohort 1 32,5</p> <p>Kohort 2 18,3</p> <p>Kohort 3 15,2</p>	<p>Emicizumab 0,3 mg/kg/v 1,4</p> <p>1 mg/kg/v 0,2</p> <p>3 mg/kg/v 0</p>
Resultat sekundära utfallsmått (urval)	Mellan grupp A och B föreligger signifikant bättre resultat i grupp A (emicizumab) avseende Haem-A.QoL och EQ-5D-5L	Antal ledblödningar på ett år (extrapolerat från 12 veckor) (median, min-max)		Antal ledblödningar på ett år (median)	
	<p>Samtliga blödningshändelser /år*</p> <p>A) 5,5 händelser (95 % KI: 3,6 - 8,6)</p> <p>B) 28,3 händelser (95 % KI: 16,8 - 47,8)</p> <p>C) 6,5 händelser (95 % KI: 3,4 - 12,4)</p> <p>Behandlade spontanblödningar/år*</p> <p>A) 1,3 händelser (95 % KI: 0,7 - 2,2)</p> <p>B) 16,8 händelser (95 % KI: 9,9 - 28,3)</p> <p>C) 3,1 händelser (95 % KI: 1,2 - 8,0)</p> <p>Behandlade ledblödningar/år*</p> <p>A) 0,8 händelser (95 % KI: 0,3 - 2,2)</p> <p>B) 6,7 händelser (95 % KI: 2,0 - 22,4)</p> <p>C) 0,6 händelser (95 % KI: 0,2 - 1,5)</p>	<p>Baseline Kohort 1 27,4 (8,1-69,0)</p> <p>Kohort 2 15,2 (10,1-22,3)</p> <p>Kohort 3 9,1 (0,0-32,5)</p>	<p>Emicizumabdos 0,3 mg/kg/v 4,3 (0,0 - 59,5)</p> <p>1 mg/kg/v 0,0 (0,0 - 0,0)</p> <p>3 mg/kg/v 0,0 (0,0 - 0,0)</p>	<p>Baseline Kohort 1 27,4</p> <p>Kohort 2 15,2</p> <p>Kohort 3 9,1</p>	<p>Emicizumabdos 0,3 mg/kg/v 1,1</p> <p>1 mg/kg/v 0,2</p> <p>3 mg/kg/v 0</p>

Tabell 2 pågående studier

	HAVEN 2 [14]	HAVEN 3 [15]	STASEY [16]	HAVEN 4 [17]
Antal patienter	80	145	200	48
Inklusionskriterier (urval)	Hemofili A med hög titer av inhibitorer och behandling med bypass-preparat Ålder 2–12 år, 12–17 år vid vikt < 40 kg, <2 år efter interimspanalys	Hemofili A utan inhibitorer Ålder > 12 år Vikt ≥ 40 kg	Hemofili A med inhibitorer Ålder > 12 år	Hemofili A med inhibitorer Vikt > 40 kg
Exklusionskriterier (urval)	Andra koagulationsrubbningar, Pågående immuntoleransbehandling (ITI) profylaktisk FVIII eller systemiska immunmodulatorer, behandling eller tecken på tromboembolisk sjukdom senaste året, HIV, hepatit B eller C	Andra koagulationsrubbningar	Andra koagulationsrubbningar Pågående immuntoleransbehandling (ITI)	Andra koagulationsrubbningar
Primärt utfallsmått	Antal blödningar	Antal blödningar över tid 24 v	Incidens och svårighetsgrad av biverkningar	Antal blödningar över tid
Sekundära utfallsmått (urval)	Livskvalitet Säkerhet Förekomst av antikroppar	Olika blödningshändelser Livskvalitet Säkerhet Förekomst av antikroppar	Antal blödningar Livskvalitet Förekomst av antikroppar	Livskvalitet Hälsodata Farmakokinetik Antal individer med biverkningar respektive antikroppar
Uppföljningstid	1 år	24 veckor - 2 år	2 år	24 veckor – 20 månad
Jämförelsearmar	Tre armar med emicizumab 3 mg/kg/vecka i 4 veckor, därefter 1,5 mg, 3 mg respektive 6 mg/kg/vecka.	Fyra armar varav tre med patienter fick episodisk FVIII-behandling före randomisering: *Ingen emicizumab och fortsatt FVIII-behandling *Emicizumab 3 mg/kg/vecka i fyra veckor	Singelarm med emicizumab 3 mg/kg/vecka i 4 veckor, därefter 1,5 mg/kg/vecka	Två parallella grupper med *emicizumab 3 mg/kg/vecka i 4 veckor, följt av emicizumab 6 mg/kg var 4:e vecka eller *emicizumab 6 mg/kg var 4:e vecka

		följt av ∅ 1,5 mg/kg/vecka respektive ∅ 3mg/kg/2 veckor *En arm som fick FVIII-profylax före randomisering: emicizumab 3 mg/kg/vecka i 4 veckor, därefter 1,5 mg/kg/vecka		
Studietyp	Icke-randomiserad öppen fas III	Randomiserad öppen fas III	Öppen fas III	Icke-randomiserad öppen fas III

Referenser

1. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(7):1348-57.
2. Roche Media Release 10 July 2017. Positive phase III results for Roche's emicizumab in haemophilia A published in *The New England Journal of Medicine* 2017 [2017-10-06]. Available from: <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-07-10.htm>.
3. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2017;377(9):809-18.
4. Socialstyrelsen ovanliga diagnoser. Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom) version 4.1 2015 [2017-10-10]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/blodarsjukahemofiliaochbsamtsv>.
5. Holmström M. Patienter med hemofili A behandlade med FVIII-preparat. Personlig kontakt (2017.-10-30)
6. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *The New England journal of medicine*. 2016;374(21):2044-53.
7. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127(13):1633-41.
8. Shima MH, H. Taki, M. Matsushita, T. Sato, T. Fukutake, K. Kasai, R. Yoneyama, K. Yoshida, H. and Nogami, K. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Advances* 2017(1):1891-9.
9. Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E. Advances in the treatment of bleeding disorders. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(11):2095-106.
10. Svenska hemofiliregistret [2017-10-27]. Available from: <https://svenskahemofiliregistret.se/>.
11. EMA. Public summary of opinion on orphan designation
Humanised monoclonal modified IgG4 antibody with bispecific structure targeting factors IX, IXa, X and Xa for the treatment of haemophilia A 2015 [2017-10-27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/01/WC500159911.pdf.
12. Roche Media Release 24 August 2017. FDA grants Priority Review to Roche's emicizumab for haemophilia A with inhibitors 2017 [2017-10-05]. Available from:

<https://www.roche.com/dam/jcr:a01fad11-6339-46ec-bdc3-26e53bd63bed/en/med-cor-2017-08-24-e.pdf>.

13. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors (HAVEN 1) NCT02622321 [2017-10-09]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622321>.
14. Clinicaltrials.gov. A Study of Once-Weekly Emicizumab in Children and Adolescents With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors (HAVEN 2) NCT02795767 [2017-10-05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02795767>.
15. Clinicaltrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3) NCT02847637 [2017-10-05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02847637>.
16. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors (STASEY) NCT03191799 [2017-10-06]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799>.
17. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A (HAVEN 4) NCT03020160 [2017-10-05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03020160>.
18. Drugs@FDA: FDA Approved Products. Hemlibra (emicizumab) BLA#761083. [2017-11-23] Available from: www.FDA.gov.