

Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til hæmofili A

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlings vejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. maj 2019
Ikrafttrædelsesdato	15. maj 2019
Dokumentnummer	48188
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	12. december 2018

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 15. maj 2019

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Medicinrådets anbefaling	4
2.1	Fra evidens til anbefaling	7
3	Formål.....	11
4	Baggrund	11
4.1	Hæmofili A.....	11
4.2	Behandling.....	11
4.3	Lægemidlerne	12
5	Metoder.....	13
5.1	Kliniske spørgsmål	13
5.2	Litteratursøgning	14
5.3	Dataekstraktion.....	14
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	14
5.4.1	Øvrige forhold	15
6	Resultater	15
6.1	Patienter i profylaktisk behandling.....	16
6.1.1	Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til profylaktisk behandling?.....	16
6.1.2	Kan patienter i profylaktisk behandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?21	
6.1.3	Hvilke patienter i profylaktisk behandling opnår en klinisk relevant fordel af FVIII-præparater med forlænget halveringstid?	23
6.1.4	Hvilke patienter opnår en klinisk relevant fordel ved at skifte til profylaktisk behandling med emicizumab?.....	24
6.2	Patienter i on-demandbehandling	29
6.2.1	Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til on-demandbehandling?.....	29
6.2.2	Kan patienter i on-demandbehandling skifte fra et FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat? 31	
6.3	Patienter med inhibitor mod FVIII	32
6.3.1	Hvilke patienter med inhibitor mod FVIII opnår en klinisk relevant fordel ved profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC?	32
7	Klinisk sammenligningsgrundlag	37
8	Referencer.....	41
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	44
10	Versionslog.....	46
11	Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål.....	47
12	Bilag 2: Litteraturudvælgelse	54

13	Bilag 3: Studiekarakteristika	64
14	Bilag 4: Baselinekarakteristika	69
15	Bilag 5: Lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser	72
16	Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE	76

1 Forkortelser

ABR:	<i>Annual Bleeding Rate</i>
APCC:	<i>Activated prothrombin complex concentrate</i>
CHO:	Ovarieceller fra kinesiske hamstere (<i>Chinese Hamster Ovary</i>)
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	<i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i>
IQR:	<i>Interquartile range</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IE:	Internationale enheder
ITI:	Immuntolerancebehandling
KIE:	Kilo internationale enheder
PEG:	Polyethylenglycol
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PTP:	Tidligere behandlede patienter (<i>previously treated patients</i>)
PUP:	Tidligere ubehandlede patienter (<i>previously untreated patients</i>)
SD:	Standardafvigelse
VTE:	Venøs tromboemboli

2 Medicinrådets anbefaling

Hæmofili A skyldes mangel på faktor VIII (FVIII) – en koagulationsfaktor, som er nødvendig for at standse blødninger. Medicinrådets anbefalinger omfatter valg af lægemidler til patienter med hæmofili A, herunder patienter, som har udviklet neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod et FVIII-præparat.

Anbefalinger for patienter med hæmofili A

Anbefalingerne for hæmofili A er opdelt i profylaktisk (forebyggende) behandling og on-demandbehandling (behandling ved behov).

Profylaktisk behandling

Ved svær hæmofili A ses spontane led- og muskelblødninger der på sigt medfører svære ledforandringer, invaliditet og kroniske smerter. Målet med den profylaktiske behandling er at undgå ledblødninger og livstruende blødninger. Patienter med svær hæmofili A og enkelte patienter med moderat hæmofili A får tilbudt profylaktisk hjemmebehandling med et FVIII-præparat. Det foregår i praksis ved, at patienten eller evt. dennes forældre selv administrerer intravenøs infusion af et FVIII-præparat flere gange om ugen. Man skelner imellem standard FVIII-præparater, FVIII-præparater med forlænget halveringstid (*extended half life*, EHL) og emicizumab, som efterligner funktionen af FVIII og gives subkutant 1-4 gange om måneden. Anbefalingerne for profylaktisk behandling adresserer følgende kliniske spørgsmål:

1. *Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til profylaktisk behandling?*
2. *Kan patienter i profylaktisk behandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?*
3. *Hvilke patienter i profylaktisk behandling opnår en klinisk relevant fordel af at skifte til et FVIII-præparat med forlænget halveringstid?*
4. *Hvilke patienter opnår en klinisk relevant fordel ved at skifte til profylaktisk behandling med emicizumab?*

Anbefalinger opdeles endvidere efter, om patienten er tidligere behandlet (*previously treated patients*, PTP) eller tidligere ubehandlet (*previously untreated patients*, PUP), da kun få af lægemidlerne er godkendt til PUP.

PTP (tidligere behandlede patienter)

- Anvend et af de ligestillede standard FVIII- eller EHL-præparater, som er godkendt til aldersgruppen.
- Skift ikke mellem standard FVIII-præparaterne, med mindre der er lægefaglig indikation herfor.
- Skift fra et standard FVIII-præparat til et EHL-præparat, hvis der er lægefaglig indikation for at forlænge dosisintervallet pga. vanskelig veneadgang eller opnå højere dalværdi pga. dokumenterede gennembrudsblødninger.
- Overvej emicizumab, hvis patienten har:
 - Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
 - Gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler som førstevalg til min. 90 % af populationen	<u>Standard FVIII-præparater</u> Lonotocog alfa (Afstyla) Moroctocog alfa (ReFacto) Octocog alfa (Advate og Kovaltry) Simoctocog alfa (Nuwiq) Turoctocog alfa (NovoEight) <u>EHL-præparater</u> Damoctocog alfa pegol (Jivi) ¹ Efmoroctocog alfa (Elocta) Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) ¹ Turoctocog alfa pegol (Esperoct) ¹
Overvej	Emicizumab (Hemlibra)
1. Lægemidlet har kun indikation til voksne og børn ≥ 12 år. %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

PUP (tidligere ubehandlede patienter)

- Anvend et af de ligestillede FVIII-præparater, som er godkendt til behandling af PUP.
- Anvend ikke rutinemæssigt emicizumab.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler som førstevalg til min. 60 % af populationen	Moroctocog alfa (ReFacto) Octocog alfa (Advate) Simoctocog alfa (Nuwiq) Turoctocog alfa (NovoEight)
Anvend ikke rutinemæssigt	Emicizumab (Hemlibra)
%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

On-demandbehandling

Ved mild og moderat hæmofili A er der normalt kun behov behandling med et FVIII-præparat, når der opstår blødning. Patienterne tilbydes derfor on-demandbehandling. Anbefalingerne for on-demandbehandling adresserer følgende kliniske spørgsmål.

1. Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til on-demandbehandling?
2. Kan patienter i on-demandbehandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

Patienter i on-demandbehandling

- Anvend et af de ligestillede standard FVIII- eller EHL-præparater, som er godkendt til aldersgruppen, hvis patienten bruger mindst 2 pakninger eller mere per år.
- Anvend et FVIII-præparat med mindst 6 måneders holdbarhed udenfor køleskab, hvis patienten bruger mindre end 2 pakninger per år.
- Skift til førstevalgspræparatet, hvis patienten har mild hæmofili og ikke er i hjemmebehandling, og besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.
- Overvej skift til billigste FVIII-præparat efter en individuel klinisk vurdering hos patienter med moderat eller svær hæmofili.

Der skal tages hensyn til, at ca. halvdelen af patienterne har ældre søskende med hæmofili, hvor det er hensigtsmæssigt, at der kun er ét præparat i hjemmet for at minimere medicinspild og lagerbeholdning i hjemmet og på rejser.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend et af følgende ligestillede lægemidler som førstevalg til min. 70 % af populationen	<u>Standard FVIII</u> Lonoctocog alfa (Afstyla) ¹ Moroctocog alfa (Refacto) Octocog alfa (Advate og Kovaltry) ¹ Simoctocog alfa (Nuwiq) Turoctocog alfa (NovoEight)
	<u>EHL</u> Damoctocog alfa pegol (Jivi) ^{1,2} Efmoroctocog alfa (Elocta) ¹ Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) ^{1,2} Turoctocog alfa pegol (Esperoct) ^{1,2}
1. Ingen PUP-data 2. Lægemidlet har kun indikation til voksne og børn ≥ 12 år. %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

Patienter med inhibitor mod FVIII

Inhibitor er dannelse af neutraliserende antistoffer mod FVIII, som gør FVIII-præparatet uvirksomt.

Patienterne vil blive tilbudt immuntolerancebehandling (ITI) med daglige infusioner af store doser FVIII, indtil patienten har genvundet tolerance overfor FVIII-præparatet. Patienter, hvor ITI er uvirksomt, eller patienter, som ikke kan gennemføre ITI på det givne tidspunkt, kan blive tilbudt profylaktisk behandling med emicizumab eller APCC.

Anbefalingerne adresserer følgende kliniske spørgsmål:

1. *Hvilke patienter med inhibitor mod FVIII opnår en klinisk relevant fordel ved profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC?*

Opståede blødningsepisoder behandles fortsat med det rekombinante faktor FVIIa eptacog alfa eller *Activated prothrombin complex concentrate* (APCC).

Patienter med behov for profylakse ved inhibitor

- Anvend profylakse med emicizumab fremfor profylakse med APCC hos patienter med inhibitor, hvor immuntolerancebehandling ikke er mulig – eller ikke har været succesfuld.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend til 90 % af populationen	Emicizumab (Hemlibra)
Overvej	APCC (Feiba)
% -satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

Behandling af blødning ved inhibitor

- Anvend eptacog alfa.
- Overvej APCC ved dårlig hæmostatisk effekt af eptacog alfa, eller hvor længere doseringsinterval er påkrævet.
- Anvend ikke APCC til behandling af blødninger hos patienter i profylakse med emicizumab.

Anbefaling	Lægemidler
Anvend til 75 % af populationen	Eptacog alfa (NovoSeven)
Overvej	APCC (Feiba)
% -satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefalinger.

Profylaktisk behandling

1. Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til profylaktisk behandling?

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Der er ikke fundet klinisk relevante forskelle i årlig blødningsrate (ABR) eller inhibitor mellem FVIII-præparaterne.
Andre overvejelser	EHL-præparaterne kan doseres med længere interval end standardpræparaterne. Ved dosering med samme interval kan man opnå højere dalværdi.
Værdier og præferencer	Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække en behandling med få ugentlige infusioner.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Da de afledte omkostninger for de ligestillede lægemidler kun afhænger af lægemiddelpriisen, udarbejder Amgros ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

2. Kan patienter i profylaktisk behandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Der er kun publiceret få studier med relativt få patienter set i forhold til, at inhibitor sjældent forekommer hos PTP. Fagudvalget vurderer derfor, at man ikke helt kan udelukke en øget risiko for inhibitor ved skift.
Andre overvejelser	Inhibitorbehandling er krævende og omkostningstungt for både patient og sygehus. Opstår bare ét tilfælde af inhibitor som følge af ét skift mellem FVIII-præparat, kan man risikere at udligne den besparelse, der var opnået ved skiftet.
Værdier og præferencer	Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække at blive på deres vanlige præparat fremfor at skifte. Nogle patienter vil formentlig foretrække at skifte til et præparat med færre ugentlige infusioner, hvis de fik tilbudt denne mulighed.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Der udføres ingen beregninger, da skift kun anbefales på lægefaglig indikation.

3. Hvilke patienter i profylaktisk behandling opnår en klinisk relevant fordel af at skifte til et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (EHL-præparater)?

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Der er ikke fundet klinisk relevante forskelle i ABR eller inhibitor mellem standard FVIII-præparaterne og EHL-præparaterne.
Andre overvejelser	EHL-præparaterne kan doseres med længere interval end standardpræparaterne. Ved dosering med samme interval kan man opnå højere dalværdi.
Værdier og præferencer	Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter med vanskelig veneadgang eller gentagne gennembrudsblødninger vil foretrække at skifte til et EHL-præparat fremfor at øge antallet af ugentlige infusioner af et standard FVIII-præparat.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Da de afledte omkostninger for de ligestillede lægemidler kun afhænger af lægemiddelpriisen, udarbejder Amgros ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

4. Hvilke patienter opnår en klinisk relevant fordel ved at skifte til profylaktisk behandling med emicizumab?

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Der er ikke fundet klinisk relevante forskelle i ABR, bivirkninger eller livskvalitet.
Andre overvejelser	Der er både praktiske fordele og ulemper ved behandling med emicizumab. En væsentlig ulempe er, at patienten fortsat har brug for behandling med FVIII i tilfælde af

	blødning, der opstår under profylakse med emicizumab. Patienten mister på sigt eller får aldrig rutinen i at selvbehandle en blødning med FVIII.
Værdier og præferencer	Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter som udgangspunkt vil foretrække en subkutan injektion 1-4 gange om måneden frem for infusioner 1-4 gange om ugen, men at en del patienter vil se det som en ulempe, at de ikke kan hjemmebehandle en opstået blødning.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Emicizumab er ikke ligestillet med andre præparater, og Amgros udarbejder derfor ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

On-demandbehandling

5. Er der klinisk betydningsfulde forskelle mellem FVIII-præparater til on-demandbehandling?

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Der er ikke fundet forskel i hæmostatisk effekt, herunder antal infusioner og kumulativ dosis imellem FVIII-præparaterne, ej heller mellem standard FVIII og EHL-præparater.
Andre overvejelser	Der er forskel på præparaternes holdbarhed uden for køleskab, hvilket er relevant for patienter med et lavt faktorforbrug.
Værdier og præferencer	Fagudvalget vurderer, at patienter med et lavt forbrug vil foretrække et præparat med lang holdbarhed udenfor køleskab.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Da de afledte omkostninger for de ligestillede lægemidler kun afhænger af lægemiddelpriisen, udarbejder Amgros ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

6. Kan patienter i on-demandbehandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

Vægtning af fordele og ulemper for skift	Fagudvalget vurderer ud fra den kliniske erfaring, at skift af præparat hos patienter med mild hæmofili A ikke medfører øget risiko for inhibitor.
Andre overvejelser	Besparelsen ved skift bør som minimum opveje de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.
Værdier og præferencer	Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter ikke har præference for det ene eller andet præparat.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Amgros beregner de administrative omkostninger, der er forbundet med skift af præparat hos patienter i on-demandbehandling.

Inhibitor

7. Hvilke patienter med inhibitor mod FVIII opnår en klinisk relevant fordel ved profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC?

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der er en klinisk betydningsfuld forskel i effekt (ABR) mellem emicizumab og APCC men ingen forskel i bivirkninger. Mht. livskvalitet havde fagudvalget ud fra deres kliniske erfaring forventet en positiv klinisk merværdi for dette effektmål, men det understøttes ikke af de rapporterede data.
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget lægger vægt på, at emicizumab ikke er plasmaderiveret, hvilket minimerer risiko for smitteoverførsel. Derudover medfører den subkutane administration af emicizumab en lavere risiko for komplikationer samt mulighed for bedre adhærens.</p> <p>I praksis er der ca. 10 patienter i Danmark, som kan være kandidater til behandling med emicizumab. Baseret på den kliniske erfaring kan nogle af disse patienter med meget høj blødningsrisiko ikke opnå tilfredsstillende profylaktisk behandling med APCC. For disse patienter vil emicizumab være det eneste reelle profylaktiske behandlingstilbud.</p> <p>Når der ikke bliver givet et præparat med FVIII, vil fagudvalget på sigt forvente, at inhibatoren falder, hvilket kan muliggøre et senere forsøg på ITI. Tidspunkt for dette må – indtil videre – bero på en klinisk vurdering med hensyntagen til patientens alder, sociale forhold og motivation samt tidligere forsøgt ITI, da der mangler viden og erfaring med at iværksætte ITI efter behandling med emicizumab.</p>
Værdier og præferencer	Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter (og forældre til patienter) vil foretrække subkutan injektion én gang ugentlig frem for intravenøse infusioner med APCC.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Emicizumab er ikke ligestillet med APCC, og Amgros udarbejder derfor ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

3 Formål

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledning er at give anbefalinger for valg af lægemidler til patienter med hæmofili A, herunder patienter, som har udviklet inhibitor mod et FVIII-præparat.

Anbefalingerne er baseret på en systematisk litteraturgennemgang og fagudvalgets kliniske vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, og om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Fagudvalget forholder sig derudover til fordele og ulemper ved skift mellem lægemidlerne.

4 Baggrund

4.1 Hæmofili A

Hæmofili A skyldes mangel på FVIII – en koagulationsfaktor, som er nødvendig for at standse blødninger. Sygdommen klassificeres som mild (FVIII-aktivitet > 5-40 % af normal), moderat (FVIII-aktivitet 1-5 %) eller svær (FVIII-aktivitet < 1 %). Ved mild og moderat hæmofili A opstår blødninger primært ved traumer og kirurgi. Ved svær hæmofili A ses spontane led- og muskelblødninger fra omkring etårsalderen. Gentagne ledblødninger medfører svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte. I 2016 var 388 patienter med hæmofili A registreret på landets to nationale hæmofilcentre i Aarhus og København. Heraf var 132 patienter i profylaktisk behandling (forebyggende hjemmebehandling) og 256 patienter i on-demandbehandling (behandling ved opstået blødning) [1].

4.2 Behandling

Patienter med mild eller moderat hæmofili behandles med infusion af et rekombinant FVIII-præparat, når der opstår blødning (on-demand) eller ved kirurgiske indgreb. Alle patienter med svær hæmofili A og enkelte patienter med moderat hæmofili A får tilbudt profylaktisk hjemmebehandling med infusion af et rekombinant FVIII-præparat.

Behandling af patienter med inhibitor mod FVIII

Inhibitor er dannelse af neutraliserende antistoffer, som gør FVIII-præparatet uvirksomt. Patienter, som har udviklet inhibitor mod FVIII-præparatet, vil i Danmark blive tilbudt ITI med daglige infusioner af store doser FVIII, indtil patienten har genvundet tolerance overfor FVIII-præparatet. Succesraten for ITI er omkring 70 %, og behandling kan tage op til tre år [1,2]. Patienter, som ikke kan gennemføre ITI på det givne tidspunkt, kan blive tilbudt profylaktisk behandling med emicizumab eller APCC.

Blødningsepisoder hos patienter med inhibitor mod FVIII behandles som udgangspunkt med det rekombinante faktor VIIa-præparat eptacog alfa (NovoSeven) [1,3]. Ved utilstrækkelig hæmostatisk effekt eller behov for længere doseringsinterval kan man overveje Activated protrombin complex concentrate (APCC, Feiba), som også kan anvendes profylaktisk [1,3].

4.3 Lægemidlerne

Nedenfor er en oversigt over lægemidler til behandling af hhv. hæmofili A (tabel 1) og hæmofili A med inhibitor mod FVIII (tabel 2). Tabellerne indeholder information om lægemidlernes godkendte indikation, anbefalet standarddosering og halveringstid. For yderligere oplysninger om individuel dosering henvises til de respektive produktresuméer for de enkelte lægemidler.

Leverandørerne af Kogenate og Helixate NexGen har meddelt, at de trækker præparaterne ud af markedet og derfor ikke vil byde ind i det kommende udbud. De to præparater udgår derfor af behandlingsvejledningen og indgår derfor ikke i tabel 1.

Opdelingen i standard FVII-præparater og EHL-præparater er foretaget ud fra fagudvalgets kendskab til halveringstid og dosering iht. de godkendte produktresuméer. Der er ikke en officiel definition af EHL, men fagudvalgets opdeling er i overensstemmelse med resultatet af et nyere systematisk review publiceret i 2018. EHL skal være pegyleret eller fusioneret, og halveringstiden skal være mindst 30 % længere end for standard FVIII. FDA og EMA baserer vurderingen på en forbedret farmakokinetik udtrykt ved ”arealet under kurven”, der skal være mindst 25 % større for at være forskellig fra standard FVIII.[4].

Emicizumab er et nyt lægemiddel, som efterligner funktionen af FVIII og adskiller sig herudover fra FVIII-præparaterne ved den subkutane administrationsform og et langt dosisinterval.

Tabel 1: Lægemidler til patienter med hæmofili A

Generisk navn	Handelsnavn	Standarddosering (profylakse)	Halveringstid (timer)	Godkendt indikation (profylakse og on-demand)
Standard FVIII				
Lonococog alfa	Afstyla [^]	20-50 IE/kg 2-3 gange om ugen	10-14	PTP
Moroctocog alfa	Refacto AF	20-40 IE/kg hver 2-3. dag	8-15	PUP, PTP
Octocog alfa	Advate	20-40 IE/kg hver 2-3. dag	10-13	PUP, PTP
Octocog alfa	Kovaltry	20-40 IE/kg 2-3 gange om ugen	12-15	PTP
Turoctocog alfa	NovoEight	20-40 IE/kg hver 2. dag eller 20-50 IE/kg 3 gange om ugen	10-11	PTP, PUP
Simotocog alfa	Nuwiq	20-40 IE/kg hver 2-3. dag	10-15	PTP, PUP
EHL				
Damococog alfa pegol	Jivi [^]	45-60 IE/kg hver 5. dag*	Ca. 18	PTP fra 12 år
Efmoroctocog alfa	Elocta	50 IE/kg hver 3-5. dag	14-21	PTP
Rurioctocog alfa pegol	Adynovi [^]	40-50 IE/kg hver 3-4. dag	12-15	PTP fra 12 år
Turoctocog alfa pegol	Esperoct [^]	50 IE/kg hver 4. dag	18,4	PTP fra 12 år
Andre				
Emicizumab	Hemlibra [^]	1,5 mg/kg hver uge eller 3 mg/kg hver 2. uge eller. 6 mg/kg hver 4 uge	Ca. 28 dage	PUP, PTP

*afhængig af patientens kliniske karakteristika kan dosisintervallet være 2 gange om ugen eller hver 7. dag.

[^]Nye præparater, som ikke indgår i RADS' vejledning.

PTP: tidligere behandlede patienter; PUP: tidligere ubehandlede patienter.

Der er ikke markedsført nye præparater til behandling af blødningsepisoder hos patienter med inhibitor siden RADS' vejledning [1], og denne vejledning vil derfor fortsat danne baggrund for lægemiddelrekommandationen hos denne patientgruppe.

Tablet 2: Lægemedler til patienter med hæmofili A med inhibitor mod FVIII

Generisk navn	Handelsnavn	Dosering	Halveringstid	Godkendt indikation
Emicizumab	<u>Hemlibra</u> [^]	3 mg/kg/uge i 4 uger, herefter 1,5 mg/uge (subkutant)	Ca. 28 dage	Profylakse
Eptacog alfa	<u>NovoSeven</u>	90 IE/kg evt. gentaget med 2-3 timers interval	4-6 timer	On-demand
APCC	<u>Feiba</u>	Profylakse: 100 IE/kg hver 2. dag On-demand: 50-100 IE/kg evt. gentaget med 8-12 timers interval	Ikke oplyst	Profylakse og on-demand

[^] Nye præparater, som ikke indgår i RADS' vejledning [5].

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 12. december 2019 <https://medicinraadet.dk/media/10482/protokol-for-behandlingsvejledning-for-haemofili-a-vers-10.pdf>.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende syv kliniske spørgsmål:

Patienter i profylaktisk behandling

1. Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til profylaktisk behandling?
2. Kan patienter i profylaktisk behandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?
3. Hvilke patienter i profylaktisk behandling opnår en klinisk relevant fordel af at skifte til et FVIII-præparat med forlænget halveringstid?
4. Hvilke patienter opnår en klinisk relevant fordel ved at skifte til profylaktisk behandling med emicizumab?

Patienter i on-demandbehandling

5. Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til on-demandbehandling?
6. Kan patienter i on-demandbehandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

Patienter med inhibitor mod FVIII

7. Hvilke patienter med inhibitor mod FVIII opnår en klinisk relevant fordel ved profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC?

For de kliniske spørgsmål 1 og 5, der vedrører klinisk betydende forskelle, vil Medicinrådet vurdere de nye FVIII-præparater (jf. tabel 1) med henblik på, om de kan ligestilles med de FVIII-præparater, som indgik i RADS' vejledning fra 2016 [1].

5.2 Litteratursøgning

Der blev foretaget en samlet søgning for alle 7 kliniske spørgsmål efter retningslinjer på engelsk eller skandinavisk.

Der blev identificeret én retningslinje, som medtager studier publiceret fra 1985 til 2010 [6], men ingen af studierne var relevante ift. fagudvalgets kliniske spørgsmål.

For de fem kliniske spørgsmål, der omhandler FVIII-præparater, blev der foretaget en systematisk litteratursøgning efter primærartikler for perioden 1. januar 2010 til 7. december 2018 i følgende databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- Embase via Ovid
- CENTRAL via Cochrane Library.

Søgeprotokol og søgestreng kan ses i bilag 1. Udvælgelsen af primærstudier blev foretaget uafhængigt af to forskellige personer, og mindre uoverensstemmelser blev diskuteret og afklaret efterfølgende.

Da emicizumab for nyligt er vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler for hhv. patienter med og uden inhibitor, er der anvendt de studier, som blev identificeret i den, af Medicinrådet, validerede litteratur specifikt for dette lægemiddel (se bilag 2).

Lægemiddelvirksomheder, som har markedsførte præparater inden for terapiområdet, har bidraget med litteratur, som er gennemgået og krydstjekket med fagudvalgets systematiske litteratursøgning. Dette resulterede i inklusion af yderligere én publikation. PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen samt publikationer in- og ekskluderet på baggrund af fuldttekstscrening kan ses i bilag 2.

5.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene præspecificeret i protokollen.

5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen for de kliniske spørgsmål baserer sig på ikke-randomiserede studier, og relative effektestimater er derfor ikke tilgængelige. Det heterogene datagrundlag tillader ikke udarbejdelse af meta-analyser eller indirekte sammenligninger, og data beskrives derfor narrativt. Risiko for bias for de inkluderede interventionsstudier er vurderet vha. *Cochrane risk of bias for In Non-Randomized Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool* (bilag 6).

5.4.1 Øvrige forhold

Fagudvalget tager stilling til dosis og doseringsinterval/hyppighed på baggrund af den dosering, der er anvendt i studierne. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den søgte litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets behandlingserfaring.

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patienter i fagudvalget.

Skift på ikke-lægefaglig indikation

Behandlingsvejledningen vil danne grundlag for en beregning af, hvorvidt besparelsen i lægemiddeludgifterne ved at skifte til billigste FVIII-præparat opvejer de omkostninger og det besvær for patient og sygehus, som er forbundet med et skift.

Struktureret lægemiddelgennemgang

Fagudvalget vil også for hvert præparat foretage en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Gennemgangen vil omfatte:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser).

I protokollen var oplistet en række punkter, som fremgik af den tidligere RADS-vejledning. Fagudvalget har på baggrund af konklusionerne i RADS-vejledningen og vurderingsrapporter fra processen for nye lægemidler vurderet, at forhold vedr. rekonstitutionssystem (device), infusionshastighed, pakningernes rumfang og medfølgende utensilier ikke har indflydelse på anbefalingerne, hvorfor der ikke vil blive foretaget en systematisk gennemgang heraf.

6 Resultater

I det følgende gennemgås resultaterne for de kritiske og vigtige effektmål i de inkluderede kliniske studier samt øvrige kliniske overvejelser og forhold, som medvirker til anbefalingerne.

6.1 Patienter i profylaktisk behandling

6.1.1 Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til profylaktisk behandling?

Den systematiske litteraturgennemgang medtager kun de i tabel 3 nævnte nye FVIII-præparater, fordi de tidligere præparater indgår i RADS' vejledning fra 2016 (se den tidligere tabel 1).

Udvælgelse af litteratur

Der blev fundet 5 kliniske studier, som belyser mindst ét de valgte effektmål (årlig blødningsrate (ABR) og inhibitor). Heraf ét studie med børn under 12 år. Herudover blev der fundet et observationelt studie, som belyser risikoen for inhibitor af rurioctocog alfa pegol (dette omtales under effektmålet inhibitor).

Tabel 3: Relevante studier for klinisk spørgsmål 1

Studie	Design	Intervention	Effektmål
Giangrande 2017 [7]	Klinisk studie	Turoctocog alfa pegol (Esperoct)	ABR og inhibitor
Reding 2017 [8]	Klinisk studie	Damoctocog alfa pegol (Jivi)	ABR og inhibitor
Stasyshyn 2017 [9]	Klinisk studie (børn)	Lonoctocog alfa (Afstyla)	ABR og inhibitor
Mahlangu 2016 [10]	Klinisk studie	Lonoctocog alfa (Afstyla)	ABR og inhibitor
Konkle 2015 [11]	Klinisk studie	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	ABR og inhibitor
Dunn 2018 [12]	Observationelt studie	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Inhibitor

ABR: årlig blødningsrate.

Studie og populationskarakteristika

En oversigt over studie- og populationskarakteristika er hhv. i bilag 3 og 4.

Patienterne havde alle svær hæmofili A, og de fleste patienter (74-83 %) var i profylakse forud for studierne, hvilket stemmer overens med dansk praksis for behandling af patienter med svær hæmofili A. I studiet af lonoctocog alfa hos voksne var det dog kun 40 % af patienterne, der var i profylakse før studiet [10], men fagudvalget vurderer, at det ikke har afgørende betydning for sammenligningen af lægemidlerne. I alle studier var der ved behov mulighed for at justere dosis.

Patienterne i de to studier af lonoctocog alfa hos hhv. voksne og børn blev allokeret til forskellige dosisregimer (dosering hver 2. eller 3. dag eller andre regimer) under hensyntagen til patientens tidligere dosisregime. Der er ingen oplysninger om tidligere blødningsrate. Fagudvalget vurderer, at der er stor risiko for, at patienter med lav blødningsrisiko vil være overrepræsenterede i dosisregimer med lav dosis/langt dosisinterval, og der skal tages højde for dette, når man ser på effekten af de enkelte dosisregimer.

I studiet af damoctocog alfa pegol blev patienter med høj blødningsrisiko ekskluderet fra den randomiserede del af studiet og fulgt op i en separat behandlingsarm. Fagudvalget vurderer derfor, at der i sammenligningen af effekt og dosis mellem lægemidlerne skal tages højde for dette, da det kan skævvride sammenligningen til fordel for damoctocog alfa pegol.

Resultater per effektmål

Årlig blødningsrate (ABR)

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili A er at sikre et tilstrækkeligt faktorniveau i blodet til at forebygge både livstruende blødninger og gentagne ledblødninger og dermed undgå ledskader og senere invaliditet. ABR reflekterer det samlede antal blødninger pr. år, herunder både spontane blødninger, ledblødninger og livstruende blødninger. Den mediane ABR observeret i de kliniske registreringsstudier af de eksisterende standard FVIII- og EHL-præparater varierer fra 1-4 [13,14]. Variationen kan skyldes faktorer som: anvendt dosis og dosisinterval, tidligere on-demandbehandling eller profylaktisk behandling, blødningsrisiko før studiet, studiets varighed og hvilke lande studierne er udført i. Da rapporteringen af blødninger i praksis foretages af patienten selv, kan der være en vis usikkerhed i opgørelsen af ABR. Fagudvalget finder på denne baggrund, at en forskel i median ABR på 3 er klinisk relevant.

ABR for behandling af voksne og børn over 12 år fremgår af tabellen nedenfor. Tallene viser, at der ikke er klinisk relevante forskelle i ABR (forskul < 3), og effekten er på niveau med de eksisterende lægemidler.

Tabel 4: Vurdering af effektmålet ABR

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering			
	Median forskel på 3 årlige blødninger	Lonococog alfa (Afstyla) [10]	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) [11]	Damococog alfa pegol (Jivi) [8]
Median ABR (IQR)	1,1 (0,0; 4,2)	1,9 (0,0; 5,8)	1,9 (0,0; 4,2)	1,3 (0; 4,6)

IQR: interquartile range.

I studiet af lonococog alfa blev patienterne allokeret til profylakse 2 eller 3 gange om ugen eller andet regime under hensyntagen til patientens tidligere behandlingsregime [10].

Resultaterne for ABR var mod forventning bedre i den gruppe, som kun fik to infusioner per uge, og det samlede faktorforbrug var også lavere i denne gruppe. Der er ikke baselinedata for de to grupper, men da patienterne blev allokeret af investigator til de forskellige dosisregimer under hensyntagen til patientens tidligere behandlingsregime, vurderer fagudvalget, at det er overvejende sandsynligt, at det er patienter med lavest blødningsrisiko, som er allokeret til denne behandlingsarm.

Børn under 12 år

I studiet af lonococog alfa, der som det eneste af de nye lægemidler er godkendt til børn under 12 år, var den mediane ABR 3,7 (IQR 0; 7,2) for alle dosisregimer. IQR viser en stor spredning. Ved de enkelte dosisregimer hhv. 3 og 2 gange om ugen var ABR 2,3 og 4,4 [9]. Effekten ved dosering 3 gange om ugen er på niveau med andre FVIII-præparater i studier af børn [1,13-15].

Inhibitor

Inhibitor er dannelse af neutraliserende antistoffer, som gør FVIII-præparatet uvirksomt (se afsnit 4.2). Der forekommer relativt sjældent inhibitor hos PTP. Incidensen varierer fra 1,47 til 5,31 per 1.000 personår afhængig af, om data stammer fra metaanalyser af kliniske studier eller registerstudier [18]. I de kliniske registreringsstudier er patienter med høj risiko for inhibitor oftest ekskluderet, og da studierne samtidig er små (ofte < 100 patienter), vil man normalt ikke forvente at se tilfælde af inhibitor i disse studier. Der kan dog rent tilfældigt opstå ét tilfælde af inhibitor i studiet af det ene lægemiddel, men ikke i studiet af det andet lægemiddel. Opstår der derimod to eller flere tilfælde af inhibitor i samme studie, er det mindre sandsynligt, at der er tale om en tilfældighed. Fagudvalget har derfor defineret to tilfælde af inhibitor, som den mindste klinisk relevante forskel.

RADS fandt i 2016 ingen forskel i risikoen for inhibitor mellem de daværende FVIII-præparater [1]. Samme konklusion viser et systematisk review fra 2018 med data fra kliniske studier og registerstudier publiceret fra 1997-2017 [19].

I de fundne studier af nye lægemidler blev der observeret mellem 0-1 tilfælde af inhibitor, hvilket er under den mindste klinisk relevante forskel.

Tabel 5: Vurdering af effektmålet inhibitor hos PTP med moderat eller svær hæmofili A

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering			
	2 tilfælde i hvert af de aktuelle studier	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) [11,12]	Turoctocog alfa (Esperoct) [7]	Damoctocog alfa pegol (Jivi) [8]
Tilfælde af inhibitor	0	1	0	0

Øvrige forhold

Sammenligningsdoser

RADS har ligestillet de tidligere standard FVIII-præparater enhed til enhed. Dosering af lonoctocog alfa i studier og produktresumé svarer til de øvrige standard FVIII-præparater, og lægemidlerne ligestilles derfor enhed til enhed.

I studierne af EHL-præparaterne er der anvendt meget forskellige dosisregimer, som danner baggrund for de respektive produktresuméer. Man kan derfor ikke umiddelbart sammenligne doserne ud fra produktresuméerne. I de studiearme, hvor effekten på ABR er sammenlignelig, er der umiddelbart stor variation i den gennemsnitlige anvendte dosis (se tabel 6). Studierne var dog ikke sammenlignelige på følgende punkter:

I studiet af damoctocog alfa pegol havde man selekteret patienter med lav blødningsrisiko, og det er derfor forventeligt, at den gennemsnitlige dosis er lavere end i studierne af de andre EHL-præparater.

I studiet af turoctocog alfa pegol blev der givet en fast dosis på 90 IE/kg hver 4. dag, hvilket resulterede i en gennemsnitlig dalværdi på 3 % (95 % CI 2,6; 3,4 %), hvilket er højere end for de øvrige EHL-præparater (gennemsnitlig dalværdi mellem 1 og 3 % for behandlingsarme med sammenlignelig ABR). Hvis man havde tilstræbt en dalværdi over 1 % i stedet for 3 % kunne man ud fra kinetikken have nøjedes med en lavere dosis eller alternativt forlænget dosisintervallet [20].

Tabel 6: Gennemsnitlige doser for nye præparater

Studie	Lægemiddel		Dosering i studiet	Ugentlig gennemsnitsdosis IE/kg*	Median ABR
	Generisk navn	Handelsnavn			
Mahlangu 2016 [10]	lonocog alfa	Afstyla	20-40 IE/kg hver 2. dag (n = 9) eller 20-50 IE/kg 2-3 gange om ugen (n = 126) eller andet regime (n = 11)	86 IE/kg	1,1
Konkle 2015 [11]	rurioctocog alfa pegol	Adynovi	45 ± 5 IE/kg 2 x ugentlig	89 IE/kg	1,6
Reding 2017 [8]	damocog alfa pegol	Jivi	45-60 IE/kg hver 5. dag	70 IE/kg	1,9
Giangrande 2017 [7]	turoctocog alfa pegol	Esperoct	50 IE/kg hver 4. dag	89 IE/kg	1,3

*Beregnet ud fra gennemsnitsdosis per patient per år. ABR: årlig blødningsrate.

Fagudvalget vurderer, at ovenstående gennemsnitsdoser og de nævnte forbehold for sammenligningen taler for, at der opnås sammenlignelige effekter per enhed af de respektive præparater.

Sammenligningsdoser for EHL-præparater vs. standard FVIII

Hvis man doserer EHL-præparater med samme interval som standard FVIII-præparater og sigter efter samme dalværdi, vil faktorforbruget på baggrund af den længere halveringstid være lavere. Hvis man anvender samme antal enheder EHL som standard FVIII, kan man enten opnå en højere dalværdi eller færre ugentlige infusioner. Det er den sidstnævnte strategi, der har været anvendt i de kliniske studier.

I A-LONG-studiet af EHL-præparatet efmoroctocog alfa blev antal infusioner per uge således nedsat, men det samlede ugentlige faktorforbrug var uændret sammenlignet med perioden før studiet, hvor patienter blev behandlet med et standard FVIII-præparat [21]. ABR blev reduceret ift. perioden før studiet (6,0 før studiet vs. 1,6 efter studiet) [14], hvilket tyder på, at faktorforbruget før og under studiet ikke giver samme effekt.

I et registerstudie, udført af en producent af et standard FVIII-præparat, fandt man, at skift fra et standard FVIII- til et EHL-præparat resulterede i et øget faktorforbrug [22]. Årsager til skift er ikke angivet, men det er muligt, at stigningen skyldes, at patienterne er skiftet til et EHL-præparat pga. utilstrækkelig blødningskontrol på standard FVIII-præparatet.

I et canadisk studie fulgte man 62 patienter med svær hæmofili, som havde skiftet fra et standard FVIII-præparat til efmoroctocog alfa i forbindelse med et udbud. Der var fastlagt kriterier for, hvilke patienter der måtte skifte, og årsagen til skift blev registreret. Den hyppigste årsag til skift var forbedring af livskvalitet (70 %) og forbedring af compliance (16 %). Kun 8 % skiftede for at opnå bedre blødningskontrol. Forbruget af FVIII faldt fra median 101 IE/kg per uge før skift til 82 IE/kg per uge de efterfølgende 6 måneder. Det vil sige en ca. 20 %-reduktion, hvilket svarer til det, fagudvalget vil forvente ud fra farmakokinetikken [23].

I to små retrospektive studier af hhv. 15 og 17 patienter, som havde skiftet fra et standard FVIII til Adynovi eller Elocta observerede man et tilsvarende fald i faktorforbruget på ca. 20 % [12,24].

Fagudvalget vurderer på baggrund af farmakokinetik og ovennævnte studier, at man ved samme dosisinterval kan opnå samme effekt med ca. 20 % færre enheder af EHL-præparaterne sammenlignet standard FVIII-

præparaterne. Det vil i praksis sige, hvis fx den ugentlige dosis er 100 IE/kg per uge med et standard FVIII svarer det til effekten af ca. 80 IE/kg per uge med et EHL-præparat.

Struktureret gennemgang af lægemiddelhandskerings- og fremstillingsmæssige forhold

Fagudvalget har foretaget en struktureret gennemgang af følgende forhold for damoctocog alfa pegol (se gennemgangen bilag 5):

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser).

Fagudvalget har på den baggrund vurderet, at ovennævnte forhold ikke har indflydelse på, om de forskellige lægemidler kan ligestilles.

Værdier og præferencer

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække en behandling med få ugentlige infusioner.

Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav. Dette skyldes, at der er tale om en indirekte sammenligning imellem studier af lav til meget lav kvalitet, og at hhv. den indirekte sammenligning og forskelle i patientkarakteristika vil medføre en nedgradering af evidenskvaliteten yderligere 1-2 niveauer for *indirectness*. Da der samtidig kun er ét studie af beskeden størrelse for hvert lægemiddel og fravær af konfidensintervaller, er der ikke udarbejdet GRADE-profiler. Se i bilag 6 for vurdering af risiko for bias.

Fra evidens til anbefaling

Der er ikke fundet klinisk relevante forskelle i ABR eller inhibitor mellem FVIII-præparaterne.

EHL-præparaterne kan enten doseres med længere interval end standard FVIII-præparaterne eller med samme interval og højere dalværdi.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle i effekt og bivirkninger, men at man ved samme dosisinterval kan opnå samme effekt med ca. 20 % færre enheder af et EHL-præparat sammenlignet med et standard FVIII-præparat.

Medicinrådets anbefaling:

PTP (tidligere behandlede patienter)

- Anvend et standard FVIII- eller EHL-præparat, som er godkendt til aldersgruppen.

PUP (tidligere ubehandlede patienter)

- Anvend et FVIII-præparat, som er godkendt til behandling af PUP.

6.1.2 Kan patienter i profylaktisk behandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

Baggrund

De rekombinante FVIII-præparater adskiller sig fra hinanden ved den cellelinje, som de er fremstillet i samt i deres gensekvens og efterbehandling. Der har været kasuistiske meddelelser om øget forekomst af inhibitor, efter patienterne er skiftet til en ny modificeret udgave af det samme lægemiddel [25] og særligt ved skift fra plasmaderiverede til rekombinante præparater. Derfor har lægerne været tilbageholdende med at skifte imellem præparaterne. Det betyder, at patienterne er fortsat i behandling med det præparat, som de i sin tid er startet med, med mindre præparatet er udgået, eller patienten har haft behov for at skifte til et andet device eller et EHL-præparat [18].

Der findes ikke randomiserede studier, som belyser risikoen for udvikling af inhibitor ved skift. De registreringsstudier, som danner grundlag for godkendelsen af nye FVIII-præparater til PTP, vil fagudvalget som udgangspunkt ikke forvente nogen tilfælde af inhibitor, da der er tale om en lille og selekteret population med lav risiko for inhibitor (ingen tidligere inhibitor, ingen familiehistorie med inhibitor og mere end 150 behandlingsdage). Fagudvalget inddrager derfor data fra observationelle studier i vurderingen.

RADS [1] konkluderede på baggrund af fire kohortestudier, at der ikke er påvist en signifikant øget forekomst af inhibitor ved skift. Studiepopulationerne var dog enten meget små eller var selekterede for patienter med lav risiko for inhibitor, eller opfølgningen var mangelfuld. RADS vurderede derfor, at man ikke med sikkerhed kunne udelukke, at skift til et rekombinant FVIII-præparat øger risikoen for udvikling af inhibitor.

Litteraturudvælgelse, studier og resultater

I Medicinrådets opdaterede litteratursøgning er der fundet fire nye studier [19,21-23], som ikke indgik i den tidligere RADS-vejledning.

Tabel 7: Identificerede studier, som ikke indgik i den tidligere RADS-vejledning

Studie	Studiedesign	Intervention
Aznar 2014 [28]	Retrospektivt studie	Skift mellem plasmaderiverede og rekombinante præparater
Parra Lopez 2015 [27]	Prospektivt studie	Skift til en ny modificeret udgave af et rekombinant præparat (moroctocog alfa)
Dube 2018 [26]	Prospektivt studie	Skift til rekombinant præparat efter udbud
Keepanasseril 2017 [23]	Prospektivt studie (præliminære data)	Skift til et EHL-præparat (efmoroctocog alfa)

Aznar-studiet fra 2014 [28] er et retrospektivt spansk studie, som gennemgik journalerne for 97 PTP med min. 150 behandlingsdage, som havde skiftet præparat i perioden 1970 til 2007. Antallet af patienter, som skiftede mellem rekombinante præparater, er dog for lille til at afkræfte en eventuel risiko for inhibitor. Der var ingen tilfælde af inhibitor hos 5 patienter, som skiftede mellem rekombinante præparater, eller for de 25 patienter, som skiftede imellem plasmaderiverede og rekombinante præparater [28].

Parra Lopez fra 2015 [27] er et europæisk multicenter interventionsstudie, hvor 208 patienter (alder 12-65 år) skiftede til en ny version af det rekombinante moroctocog. 8,7 % af patienterne havde tidligere haft inhibitor. 4 patienter, som før blev behandlet med en ældre version af moroctocog, udviklede lavtitret inhibitor inden for de første 6 måneder. Der var ingen tilfælde af klinisk signifikant inhibitor [27].

Dube fra 2018 [26] er et canadisk studie, hvor man undersøgte forekomsten af inhibitor i løbet af op til 1 års behandling hos 135 patienter med moderat eller svær hæmofili, hvoraf de 125 skiftede FVIII-præparat efter et nationalt udbud. Patienterne havde en medianalder på 27 år med en spredning på 2 til 76 år. 12 patienter havde tidligere inhibitor. Opfølgingsdata manglede for hhv. 35 patienter ved 6 måneder og 13 patienter ved 12 måneder. 2 af de 125 patienter (1,6 %) udviklede de novo inhibitor inden for de første 6 måneder [26], hvilket er på niveau med en population uden skift [18]. Den ene inhibitor var forbigående efter 2 måneder med dosisøgning. Den anden blev ITI-behandlet, hvorefter inhibatoren forsvandt [26].

Et andet canadisk studie af Keepanasseril fra 2017 [23] undersøgte 109 patienter, som var skiftet til efmoroc-tocog (Elocta), efter lægemidlet blev tilgængeligt på markedet. Præliminære data for 62 patienter med svær hæmofili A, som havde gennemført 6 måneders behandling, viste ingen tilfælde af inhibitor [23].

Øvrige forhold

Behandling af inhibitor er krævende for den enkelte patient, men har også store omkostninger for sygehuset i form af øgede udgifter til lægemidler og behandling af blødninger. Ved udvikling af inhibitor stiger lægemiddeludgiften til behandling af blødning, profylakse og immuntolerancebehandling. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring er en 10-dobling ikke usædvanlig ved højt titret inhibitor. Herudover stiger risikoen for sygefravær, nedsat erhvervsevne og invaliditet hos patienten, hvilket kan medføre yderligere omkostninger. Opstår bare ét tilfælde af inhibitor, vil besparelsen ved at skifte patienterne til et billigere præparat hurtigt blive udlignet.

Værdier og præferencer

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække at blive på deres vanlige præparat fremfor at skifte. Hvis tilbudt muligheden, ville nogle patienter formentlig foretrække at skifte til et præparat med færre ugentlige infusioner.

Evidensens kvalitet

Der er kun få og små observationelle studier uden kontrolgruppe, hvoraf nogle er retrospektive eller rapporter præliminære data. Evidensens kvalitet er derfor meget lav.

Fra evidens til anbefaling

Der er kun få studier med relativt få patienter set i forhold til, at inhibitor sjældent forekommer hos PTP. Fagudvalget vurderer derfor, at man ikke helt kan udelukke en øget risiko for inhibitor ved skift. Inhibitorbehandling er krævende og omkostningstungt for både patient og sygehus. Opstår bare ét tilfælde af inhibitor som følge af ét skift mellem FVII-præparat, kan man risikere at udligne besparelsen opnået ved skift.

Fagudvalget vurderer derfor, at man som udgangspunkt kun skifter præparat, hvis der er lægefaglig indikation herfor.

Medicinrådets anbefaling:

- Skift kun FVIII-præparat, hvis der er lægefaglig indikation herfor.

6.1.3 Hvilke patienter i profylaktisk behandling opnår en klinisk relevant fordel af FVIII-præparater med forlænget halveringstid?

Gennemgang af studieresultaterne for de fire EHL-præparater i afsnit 6.1.1 viste, at der ikke var forskel på de to kritiske effektmål ABR eller inhibitor mellem standard FVIII- og EHL-præparaterne eller EHL-præparaterne imellem. I det følgende belyser fagudvalget data for livskvalitet samt øvrige forhold, som kan belyse, hvilke patienter der kan have fordel af at skifte til et EHL-præparat.

Livskvalitet

Livskvalitetsdata for studier af EHL-præparaterne viser en meget beskedent ændring ift. baseline, der kan skyldes, at patienterne har opnået bedre blødningskontrol og dermed bedre livskvalitet pga. skift fra on-demandbehandling og til profylaktisk behandling og ikke pga. ikke skift fra et standard FVIII- til EHL-præparatet i sig selv.

Tabel 8: Vurdering af effektmålet livskvalitet

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering			
	0,5 SD	Efmoroctocog (Elocta) [10]	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) [11]	Damotocog alfa pegol (Jivi) [8]
Livskvalitet points ændring fra baseline	-3,2	IA	-2,51	IA

For efmoroctocog alfa er livskvalitet rapporteret ved spørgeskemaet HAEMO-A-QOL for patienter fra 17 år fra baseline til uge 28. Den gennemsnitlige ændring (forbedring) var -3,2 point \pm 9.9 point, hvilket var statistisk signifikant ift. baseline (30,3 point) [29].

For rurioctocog alfa pegol er livskvalitet rapporteret ved SF-36-spørgeskemaet målt ved baseline- og studieopfølgning (ca. 9 mdr.). Data er rapporteret som pointændringen målt ved baseline og studieopfølgning (ca. 9 mdr.) (jo større pointscore des bedre livskvalitet) og blev rapporteret for domænerne "Total Change in the Physical Component Score (2.67), Role Physical (4.90), Physical Functioning Score (4.21) and Social Functioning Score (5.45)". Der er ikke angivet en samlet score, men der var ingen statistisk signifikante forbedringer i de enkelte domæner [11].

Der er ikke publiceret livskvalitetsdata for de forskellige profylakseregimer af damotocog alfa pegol (doser hhv. 2 gange om ugen, hver 5. dag og hver 7. dag). I EPAR'en er livskvalitetsdata målt med HAEMO-A-QOL angivet samlet for alle profylakseregimer for 97 ud af 112 patienter til en median forbedring fra baseline på -2,51 (IQR 1,49; 7,37) [30].

Der er ikke aktuelt publiceret data for livskvalitet af turoctocog alfa pegol.

Det er ikke muligt at beregne en forskel i SD ud fra data, men da der er tale om meget beskedne ændringer fra baseline (< 5 point) vurderer fagudvalget, at der med stor sandsynlighed ikke er klinisk relevante forskelle i livskvalitet mellem de enkelte EHL-præparater.

Øvrige forhold

For patienter med vanskelig veneadgang kan det være en fordel at give et EHL-præparat, så antallet af infusioner nedsættes. Fagudvalget har vurderet, at 1 infusion mindre per uge (f.eks. fra 3 til 2 gange om ugen) er en klinisk relevant forskel. Dette kan opnås ved at skifte fra et standard FVIII-præparat til et EHL-præparat. For patienter med høj blødningsrisiko kan en højere dalværdi være nødvendig. Dette kan f.eks. opnås ved at give standard FVIII-præparatet hyppigere. Hvis man i stedet skifter til et EHL-præparat, kan man fastholde det samme antal infusioner per uge, men opnå bedre blødningsdækning, hvilket er en fordel for patienterne.

Værdier og præferencer

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter med vanskelig veneadgang eller gentagne gennembrudsblødninger vil foretrække at skifte til et EHL-præparat fremfor at øge antallet af ugentlige infusioner af et standard FVIII-præparat

Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav. Dette skyldes, at der er tale om en narrativ sammenligning imellem studier af lav til meget lav kvalitet, og at hhv. den indirekte sammenligning og forskelle i patientkarakteristika bør medføre en nedgradering af evidenskvaliteten yderligere 1-2 niveauer for *indirectness*. Da der samtidig kun er ét studie af beskeden størrelse for hvert lægemiddel og fravær af konfidensintervaller, er der ikke udarbejdet GRADE-profiler. Se i bilag 6 for vurdering af risiko for bias.

Fra evidens til anbefaling

Der er ikke vist klinisk relevante forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet mellem standard FVIII- og EHL-præparaterne hos den generelle patientpopulation. Fordelen ved EHL-præparater er, at der kan opnås samme effekt med færre infusioner per uge, hvilket kan være en fordel hos patienter med vanskelig veneadgang eller høj blødningsrisiko.

Fagudvalget vurderer derfor, at patienter med vanskelig veneadgang eller gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger kan opnå en klinisk relevant fordel ved at skifte fra et standard FVIII-præparat til et EHL-præparat.

Medicinrådets anbefaling:

- Skift til et EHL-præparat, hvis der er lægefaglig indikation for at forlænge dosisintervallet eller opnå højere dalværdi.

6.1.4 Hvilke patienter opnår en klinisk relevant fordel ved at skifte til profylaktisk behandling med emicizumab?

Fagudvalget har fundet det relevant at sammenligne emicizumab med hhv. octocog alfa (Kovaltry) og efmoctocog alfa (Elocta), da fagudvalget vurderer, at de to lægemidler er repræsentative for hhv. standard FVIII- og EHL-præparaterne.

Udvælgelse af litteratur

Der er fundet følgende fem publikationer, som rapporterer data fra fire kliniske studier:

Tabel 9. Studier til at besvare klinisk spørgsmål 4

Reference	Studie	Intervention	Effektmål
Mahlangu 2018 [31]	HAVEN 3	emicizumab (Hemlibra)	ABR, VTE, behandlingsophør pga. bivirkninger
Saxena 2016 [32]	LEOPOLD I	octocog alfa (Kovaltry)	ABR, VTE, behandlingsophør pga. bivirkninger
Kavakli 2015 [33]	LEOPOLD II	octocog alfa (Kovaltry)	ABR, VTE, behandlingsophør pga. bivirkninger
Mahlangu 2014 [14]	A-LONG	efmoroctocog alfa (Elocta)	ABR, VTE, behandlingsophør pga. bivirkninger
Wyrwich 2016 [29]	A-LONG	efmoroctocog alfa (Elocta)	Livskvalitet

Der er ikke studiepublikationer af data for livskvalitet af emicizumab og octocog alfa, hvorfor data fra EPAR'en er anvendt for dette effektmål.

Studie- og populationskarakteristika

En oversigt over studie- og populationskarakteristika er hhv. i bilag 3 og 4.

Fagudvalget vurderer, at patienterne i de to studier er sammenlignelige mht. demografi og opfølgningstid. Fagudvalget bemærker, at flere patienter i HAVEN 3 har været i tidligere profylaktisk behandling med et FVIII-præparat sammenlignet med LEOPOLD I. Fagudvalget vurderer, at der er færre patienter i profylakse i LEOPOLD I-studiet, end man ser i dansk praksis. Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt patienterne er sammenlignelige mht. blødningsrisiko, da baselinedata er opgjort på to forskellige måder. Fagudvalget vurderer derfor, at der i vurderingen af de kliniske spørgsmål bør tages højde for en vis usikkerhed ift., om populationerne reelt er sammenlignelige, og om forskelle i patientpopulationerne er til fordel for det ene eller det andet lægemiddel.

Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk)

ABR dækker det samlede antal blødninger (spontane, led- og livstruende), som patienten rapporterer i studieperioden, og omregnes til en gennemsnitlig eller median årlig blødningsrate per patient.

Tabel 10. Årlig blødningsrate

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater		
3 blødninger per år per patient	Emicizumab [HAVEN 3] [31]	Octocog alfa [LEO-POLD I] [32]	Efmoroctocog alfa [A-LONG] [29]
Absolutte forskelle	1,5 (0,0; 4,3)	1,0 (0; 5,1)	1,6 (0,0; 4,7)

Studiet af octocog alfa omfatter to studiearme, hvor patienter behandles i to perioder á 6 måneder, fordi man undersøger to forskellige analysemetoder til måling af faktoraktivitet [32]. Dette har dog ingen betydning for opgørelsen af ABR. Den mediane ABR var 1,9 i hver studiearm og 1,0, når resultaterne for begge studiearme kombineres. Den numeriske forskel i ABR (0,5) er umiddelbart til fordel for octocog alfa, men det kan som sagt ikke udelukkes, at der kan være forskelle i blødningsrisiko mellem studiepopulationerne. I alle tilfælde er forskellene mindre end den mindste klinisk relevante forskel.

Forskellen i årlig blødningsrate mellem emicizumab og efmoroctocog alfa overstiger heller ikke den mindste klinisk relevante forskel.

Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtig)

Behandlingsophør pga. bivirkninger afspejler, hvorvidt bivirkninger er af betydning for patienten i en sådan grad, at behandlingen ikke kan fortsætte. I vurderingen af effektmålet er der tale om en indirekte sammenligning af studier med få patienter, og mindre forskelle (< 5 %) i graden af behandlingsophør kan være helt tilfældige. Fagudvalget har derfor fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 5 %.

Der var kun ét tilfælde af behandlingsophør pga. bivirkninger i studiet af emicizumab (< 1 %) [31] og ingen tilfælde i studierne af octocog alfa og efmoroctocog alfa [29,32]. Forskellen er således under den mindste klinisk relevante forskel.

Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

Der var ingen hændelser i nogen af de inkluderede studier.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitetsdata for FVIII-præparater reflekterer ofte resultatet af en bedre blødningskontrol, fordi patienterne er skiftet fra on-demandbehandling (med mange blødninger) til en profylaktisk behandling (med få blødninger). En forbedring af livskvaliteten skyldes dermed snarere et forbedret behandlingsregime end udelukkende effekten af det undersøgte FVIII-præparat.

Tabel 11. Livskvalitet

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater		
0,5 SD eller 5 point	Emicizumab [HAVEN 3] [31]	Octocog alfa [EPAR for Kovaltry] [34]	Efmoroctocog alfa [A-LONG] [29]
Absolutte forskelle	-3,02 point	- 2 point	-3,2

Patienter i behandling med emicizumab oplevede i gennemsnit en ændring (forbedring) fra baseline på -3,02 point målt på Haem-A-QoL efter 25 ugers behandling [35].

Til sammenligning oplevede patienter i behandling med octocog alfa en ændring (forbedring) på -2.0 point efter 12 måneders behandling [34]. For efmoroctocog alfa var ændringen -3,2 point efter 28 ugers behandling [29].

Der er således ikke observeret nogle klinisk relevante forskelle mellem emicizumab sammenlignet med FVIII-præparaterne.

Øvrige forhold

Dosis

Effekten af emicizumab er vurderet hos patienter i tidligere profylaktisk behandling, hvor emicizumab blev givet 1 gang om ugen.

Effekten af de andre dosisregimer, der er anbefalet i produktresuméet, er vist for patienter i tidligere on-demandbehandling i HAVEN 3- [31] og i HAVEN 4-studiet [35]. ABR ved de enkelte dosisregimer var 0,6 ved ugentlig dosering, 1,6 ved dosering hver 2. uge og 2,1 ved dosering hver 4. uge, hvilket viser en tendens til ringere effekt ved længere dosisinterval. Dog er forskellene i ABR mellem de forskellige dosisregimer af emicizumab ikke klinisk relevante. Valg af dosisregime i klinikken bør derfor foregå ud fra en individuel klinisk vurdering af patienten.

Kliniske overvejelser om fordele og ulemper

Det er en fordel for patienterne, at emicizumab kan administreres som subkutan injektion hver, hver anden eller hver fjerde uge ift. både standard FVIII- og EHL-præparater, der administreres som intravenøs infusion flere gange om ugen.

For patienter med høj blødningsrisiko og deraf behov for hyppige infusioner mindsker det lange doseringsinterval for emicizumab behandlingsbyrden betydeligt, hvilket også kan have betydning for adhærens til behandlingen.

Intravenøse infusioner flere gange om ugen er en udfordring hos patienter med vanskelig veneadgang. Hos især små børn kan der være behov for en intravenøs port med deraf følgende risiko for infektion og nedsat adhærens til behandlingen. Administrationen af emicizumab (subkutan injektion) kan derfor være en fordel hos denne patientgruppe.

Ulemper

Emicizumab kan ikke anvendes til at behandle blødninger, som opstår spontant eller ved traume eller kirurgi. For patienten betyder det, at man skal have både emicizumab og et FVIII-præparat på lager (have to præparater med på rejse, holde øje med udløbsdato mv.). Der er sparsom erfaring med kirurgi under emicizumab-profylakse og herunder usikkerhed om dosering af FVIII. Hvis patienten eller forældrene ikke selv kan administrere FVIII-præparatet, kan det resultere i forlænget indlæggelse eller ekstra ambulante besøg.

Da blødning under profylaktisk behandling for de fleste patienter forekommer relativt sjældent (1-4 per år), kan patienter, som tidligere har været vant til at anvende et FVIII-præparat flere gange om ugen, miste rutine i administration af FVIII-præparatet, hvilket kan betyde, at man i tilfælde af blødning er nødt til at søge skadestue.

For små børn, som ikke tidligere er behandlet med et FVIII-præparat (PUP), vil behandling med emicizumab i praksis betyde, at forældrene ikke lærer at administrere et FVIII-præparat, og forældrene vil derfor altid skulle søge skadestue i tilfælde af opstået blødning. Da der samtidig ikke er kliniske data for behandling af PUP, finder fagudvalget, at emicizumab ikke rutinemæssigt bør anvendes til denne patientgruppe.

Det er en ulempe, at behandlingen med emicizumab ikke kan monitoreres biokemisk, sådan som behandlingen med et FVIII-præparat kan. Dertil kommer, at monitorering af FVIII-behandlingen i forbindelse med f.eks. kirurgi eller behandling af større blødninger kun kan foretages med helt specifikke FVIII-assays og ikke almindelige FVIII-clot-analyser. Kombinationsbehandling med emicizumab og et FVIII-præparat kan derfor ikke monitoreres med de eksisterende analyser, og erfaringen er begrænset.

Fagudvalget finder ud fra en samlet vurdering af fordele og ulemper, at den subkutane administrationsvej og det lange dosisinterval for emicizumab er en stor fordel for patienter med:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Værdier og præferencer

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter som udgangspunkt vil foretrække en subkutan injektion 1-4 gange om måneden frem for infusioner 1-4 gange om ugen, men at en del patienter vil se det som en ulempe, at de ikke kan hjemmebehandle en opstået blødning.

Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet i sammenligningen af emicizumab og hhv. octocog alfa og efmoroctocog alfa er samlet set meget lav. Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier, hvilket medfører nedgradering af *indirectness*. Der er moderat risiko for bias i de enkelte studier. Samlet set vil evidenskvaliteten derfor som minimum blive meget lav, og der er derfor ikke udarbejdet GRADE-profiler. Risiko for bias-vurderinger af de enkelte studier kan ses i bilag 6.

Fra evidens til anbefaling

Der er ikke fundet klinisk relevante forskelle i ABR, bivirkninger eller livskvalitet.

Der er både praktiske fordele og ulemper ved behandling med emicizumab. En væsentlig ulempe er, at patienten fortsat har brug for behandling med FVIII i tilfælde af blødning, der opstår under profylakse med emicizumab. Patienten mister på sigt eller får aldrig rutinen i at selvbehandle en blødning med FVIII.

Fagudvalget vil ud fra samlet vurdering fortsat foretrække FVIII til størstedelen af patienterne og reservere emicizumab til de patientgrupper, som ikke kan behandles suffcient med et EHL-præparat, da fordelene her vurderes at være større end ulemperne.

Medicinrådets anbefaling:

- Overvej skift til emicizumab, hvis patienten har:
 - Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
 - Gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

6.2 Patienter i on-demandbehandling

6.2.1 Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til on-demandbehandling?

Udvælgelse af litteratur

Der er fundet de samme fem kliniske studier, som beskrevet under klinisk spørgsmål 1, da disse også inkluderer en behandlingsarm med on-demandbehandling [5-9].

Studie og populationskarakteristika

En oversigt over studie- og populationskarakteristika kan ses i hhv. bilag 3 og 4.

On-demandbehandling anvendes både, når der opstår blødning hos patienter i profylaktisk behandling, og hos patienter, som udelukkende er i on-demandbehandling. I alle fem studier har man opgjort effekten samlet for begge disse to grupper. De behandlingsarme, hvor patienterne udelukkende er i on-demandbehandling, tæller fra 3 til 27 patienter, og kun ét af de fem studier har opgjort data specifikt for patienterne i on-demandbehandling. Fagudvalget har derfor fundet det nødvendigt at basere sammenligningen på data for den samlede population.

Resultater per effektmål*Hæmostatisk effekt vurderet som antal infusioner per blødning*

Antallet af nødvendige infusioner til behandling af en blødning er et kritisk effektmål, da umiddelbar behandlingseffekt skaber klinisk bedring, og da et lavere antal infusioner forventes at minimere den praktiske ulempe. Da de fleste blødninger normalt kan behandles tilfredsstillende med 1-2 infusioner, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er én infusion per blødning. En forskel i antal infusioner kan dog skyldes, at der ikke er givet forskellig dosis (antal IE/kg). For at vurdere om dette er tilfældet, er den kumulative dosis per blødning også opgjort.

Tabel 12: Vurdering af effektmålet hæmostatisk effekt (vurderet for alle blødninger i studierne, både profylakse og on-demand)

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering				
	Lonacog alfa (Afstyla)	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Damoctocog alfa pegol (Jivi)	Turoctocog alfa pegol (Esperoct)	
1 infusion per blødning	Mahlangu 2016 [10]	Stasyshyn 2017 (børn < 12 år) [9]	Konkle 2015 [11]	Reding 2017 [8]	Giangrande 2017 [7]
Kumulativ dosis per blødning Median Gennemsnit	34,7 IE/kg 45,4 IE/kg	27,6 IE/kg -	30,9 IE/kg -	33,7 IE/kg -	- 41 IE/kg / 64,6 IE/kg*
Max 1 infusion Max 2 infusioner	80,9 % 12,6 %	85,9 % 9,8 %	85,5 % 10,4 %	81,1 % 9,5 %	83,6 % 11,9 %

*Dosis til behandling af blødning i hhv. on-demand- og profylakse-armen.

Andelen af blødninger, som kunne behandles med hhv. 1 eller 2 infusioner er meget ens. Der er kun mindre forskelle i de kumulative doser. Fordelingen af hhv. milde, moderate og svære blødninger er ikke systematisk opgjort på tværs af studierne, så det kan ikke udelukkes, at de små forskelle mellem studierne kan skyldes forskelle i blødningernes sværhedsgrad.

Effekten svarer til de eksisterende standard FVIII- og EHL-præparater, som RADS tidligere har vurderet [1], og der synes ikke at være bedre effekt eller behov for færre antal infusioner ved at anvende et EHL-præparat fremfor et standard FVIII-præparat.

Øvrige forhold

De fleste præparater har en holdbarhed på 6 måneder udenfor køleskab, men enkelte kan kun holde sig 1-3 måneder (se bilag 5). Patienter med et lavt faktorforbrug bør som udgangspunkt ikke anvende et præparat med kort holdbarhed, da et ubrugt præparat i så fald skal kasseres kort tid efter, at det første gang har været ude af køleskabet.

Værdier og præferencer

Fagudvalget vurderer, at patienter med et lavt forbrug vil foretrække et præparat med lang holdbarhed udenfor køleskab.

Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav. Dette skyldes, at der er tale om en indirekte sammenligning imellem studier af lav til meget lav kvalitet, og at hhv. den indirekte sammenligning og forskelle i patientkarakteristika bør medføre en nedgradering af evidenskvaliteten yderligere 1-2 niveauer for *indirectness*. Da der samtidig kun er ét studie af beskeden størrelse for hvert lægemiddel og fravær af konfidensintervaller, er der ikke udarbejdet GRADE-profiler. Se i bilag 6 for vurdering af risiko for bias.

Fra evidens til anbefaling

Der er ikke fundet klinisk relevante forskelle i hæmostatisk effekt, herunder antal infusioner og kumulativ dosis imellem FVIII-præparaterne, ej heller mellem standard FVIII- og EHL-præparater. Der er til gengæld forskel på præparaternes holdbarhed udenfor køleskab, hvilket er relevant for patienter med et lavt faktorforbrug.

Fagudvalget vurderer derfor, at der generelt ikke er klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparaterne, men patienter, som bruger mindre end 2 pakninger per år, bør anvende et præparat med minimum 6 måneders holdbarhed udenfor køleskab.

Medicinrådets anbefaling:

- Anvend et FVIII-præparat (standard FVIII-præparat eller EHL-præparat, som er godkendt til aldersgruppen), hvis patienten bruger mindst 2 pakninger per år.
- Anvend et FVIII-præparat med mindst 6 måneders holdbarhed, hvis patienten bruger mindre end 2 pakninger per år.

6.2.2 Kan patienter i on-demandbehandling skifte fra et FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

Der er i litteratursøgningen ikke fundet studier, der specifikt har undersøgt risiko for inhibitor ved præparat-skift hos patienter i on-demandbehandling.

Patienter i on-demandbehandling vil oftest have mild eller moderat hæmofili med relativt få behandlingsdage – særligt blandt de yngre patienter. Da behovet for behandling kan variere fra få dage om året til flere gange per måned, kan man ikke på samme måde som ved profylakse skelne mellem PUP (hvor der er høj risiko for inhibitor) og PTP (med lav risiko for inhibitor). Man kan dog stille spørgsmål ved, om kroppen reelt er i stand til at skelne et nyt FVIII-præparat fra det FVIII-præparat, som patienten anvendte for ½-1 år siden eller længere. I praksis har de ældre patienter i on-demandbehandling skiftet præparat en del gange, og der er derfor en vis klinisk erfaring med skift.

Da patienten ikke selv tager faktorpræparatet, vurderer fagudvalget, at de fleste patienter ikke har præference for, om de har det ene eller det andet præparat liggende i køleskabet.

Fagudvalget vurderer, at patienter med mild hæmofili, som er i on-demandbehandling, kan skifte FVIII-præparat, når deres hjemmelager er tomt (patienter i on-demandbehandling har typisk kun én pakke på lager).

I praksis er besparelsen ved at skifte patienter med mild hæmofili begrænset pga. patienternes lave faktorforbrug. Besparelsen ved skift bør derfor som minimum opveje de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet, såsom opdatering af bløder ID-kort mv.

Visse patienter med moderat eller svær hæmofili er i on-demandbehandling, selvom de opfylder kriterierne for profylaktisk behandling. Heraf er nogle af patienterne i hjemmebehandling, og et skift vil i sådanne tilfælde bl.a. kræve, at patienten oplæres i at anvende et nyt præparat. Skift hos denne patientgruppe bør derfor kun foregå efter individuel vurdering.

Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer ud fra den kliniske erfaring, at skift af præparat hos patienter med mild hæmofili A ikke medfører øget risiko for inhibitor. Besparelsen ved skift bør som minimum opveje de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.

Medicinrådets anbefaling:

- Skift til billigste FVIII-præparat hos patienter med mild hæmofili A, som ikke er i hjemmebehandling, såfremt besparelsen opvejer de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.
- Overvej skift til billigste FVIII-præparat efter en individuel klinisk vurdering hos patienter med moderat eller svær hæmofili A.

6.3 Patienter med inhibitor mod FVIII

Patienter, som har udviklet inhibitor mod et FVIII-præparat, vil i Danmark blive tilbudt ITI. Hvis ITI ikke er mulig på det givne tidspunkt eller ikke har været succesfuld, kan patienten blive tilbudt profylaktisk behandling med emicizumab eller APCC.

6.3.1 Hvilke patienter med inhibitor mod FVIII opnår en klinisk relevant fordel ved profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC?

Udvælgelse af litteratur

Der er fundet fire studier, som belyser mindst ét de valgte effektmål.

Tabel 13: Relevante studier for vurderingen af klinisk spørgsmål 7

Studie	Aldersgruppe	Intervention	Effektmål
HAVEN I [36]	12-75 år	Emicizumab	ABR, behandlingsophør pga. bivirkninger, VTE, livskvalitet
HAVEN II [35]	Børn fra 3-12 år	Emicizumab	ABR, behandlingsophør pga. bivirkninger, VTE, livskvalitet
ProFEIBA [37]	3-68 år	APCC	ABR, behandlingsophør pga. bivirkninger, VTE, livskvalitet
FEIBA NF [38]	13-33 år	APCC	ABR, behandlingsophør pga. bivirkninger, VTE, livskvalitet

ABR: årlig blødningsrate; VTE: venøs tromboemboli.

Studie- og populationskarakteristika

En oversigt over studie- og populationskarakteristika er hhv. i bilag 3 og 4. Da der ikke er en studiepublikation af data for HAVEN II, stammer data fra EPAR'en og FDA's clinical review [35,39].

Fagudvalget finder, at studiepopulationerne umiddelbart kan sammenlignes og ikke afviger relevant fra en dansk population af patienter med hæmofili A og inhibitor.

Resultater pr. effektmål

ABR (kritisk)

Blødningsrisikoen hos patienter med tidligere inhibitor er højere end hos patienter uden inhibitor. Fagudvalget har derfor valgt at fastsætte den mindste klinisk relevante forskel i median ABR til 5 (og ikke 3, som hos patienter uden inhibitor). Se afsnit 6.1.1 for yderligere beskrivelse af ABR.

Tabel 14: Vurdering af effektmålet ABR

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering				
	HAVEN I (arm A) Emicizumab [36]	HAVEN I (arm C) Emicizumab [36]	HAVEN II Emicizumab [35]	PRO-FEIBA APCC [37]	FEIBA-NF APCC [38]
Median forskel på 5 årlige blødninger					
Median ABR (IQR)	2,0 (0; 9,9)	0 (0,0; 6,0)	1,5 (0,00; 4,53) ^a	Ikke angivet	7,9 (8,1) ^b

a. Interim analyse af 23 (ud af 60) børn < 12 år, som havde gennemført minimum 12 ugers behandling (EPAR tabel 27, s. 83 [35]).

b. IQR er her angivet som afstanden mellem 25- og 75 %-fraktilen. Det er ikke muligt at omregne. IQR: interquartile range.

Patienter, som tidligere var i on-demandbehandling

Patientpopulationen omfatter patienter, som indgik i HAVEN I (arm A) [36] og de to FEIBA-studier [37,38]. Den mediane ABR er kun rapporteret i FEIBA-NF-studiet [38].

Den mediane ABR for emicizumab var 2,0 (0; 9,9) i HAVEN I (arm A). Til sammenligning var den mediane ABR for APCC i FEIBA-NF-studiet 7,9 (afstand mellem 25- og 75 %-fraktilen er 8,1). Forskellen på de to mediane ABR ($7,9 - 2,0 = 5,9$) overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 blødninger per år. Opfølgningstiden i de to studier var forskellig (6 måneder i HAVEN I vs. 12 måneder i FEIBA-NF). I de første 6 måneder af FEIBA-NF-studiet var blødningsraten 8,0 (IQR 13,5).

Patienter, som tidligere var i profylaksebehandling

Den mediane ABR for voksne patienter behandlet med emicizumab, som tidligere havde været i profylakse med APCC (HAVEN I, arm C), er opgjort til 0 (IQR 0; 6,0).

Der er ikke data for APCC for denne population.

Børn under 12 år

I en interimanalyse af 23 børn, som indgik i HAVEN II-studiet og havde gennemført minimum 12 ugers behandling, er den mediane ABR opgjort til 1,5 (IQR 0,00; 4,53). Baselinekarakteristika er kun opgjort for 20 af de 23 patienter. Det fremgår, at 18 ud af 20 tidligere patienter var i profylaktisk behandling og 2 ud af 20 tidligere patienter var i on-demandbehandling med bypassing agents [35].

Der er ikke fundet selvstændige studier af APCC hos børn, men en subgruppeanalyse, som indgår i FDA's vurdering af FEIBA-NF-studiet, fandt en median ABR hos børn under 12 år på 7,7. Hos børn og unge mellem 12-16 år var den mediane ABR 27,5. Dette er dog baseret på et meget lille patientantal, som alle tidligere var i on-demandbehandling og derfor initielt havde en højere blødningsrisiko. Resultaterne indikerer i alle tilfælde, at forskellen imellem emicizumab og APCC hos børn og unge også er klinisk relevant [39].

Fagudvalget konkluderer, at profylakse med emicizumab viser en klinisk relevant forskel i median ABR sammenlignet med profylakse med APCC.

Behandlingsophør pga. bivirkninger (kritisk)

Behandlingsophør pga. bivirkninger afspejler, hvorvidt bivirkningerne er af betydning for patienten i en sådan grad, at behandling ikke kan fortsætte. Dette effektmål tager højde for, at typen af bivirkninger er forskellig mellem emicizumab og APCC. Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 5 %.

Tabel 15: Vurdering af effektmålet behandlingsophør pga. bivirkninger

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering				
5 procentpoint forskel	HAVEN I (arm A) Emicizumab [36]	HAVEN I (arm C) Emicizumab [36]	HAVEN II Emicizumab [35]	PRO-FEIBA APCC [37]	FEIBA-NF APCC [38]
Behandlingsophør pga. bivirkninger	2/32 (5,9 %)	1/43 (2,0 %)	0/23 (0 %)	1/31 (3,2 %)	1/17 (5,9 %)

I HAVEN I af emicizumab ophørte hhv. 2 ud 32 evaluerede patienter i arm A og 1 ud af 43 evaluerede patienter i arm C behandlingen pga. bivirkninger. Årsager til behandlingsophør med emicizumab var hudnekrose, tromboflebit samt reaktioner på injektionsstedet. I en interimanalyse i EPAR'en af 40 børn, som indgik i HAVEN II, var der ingen behandlingsophør pga. bivirkninger [35].

I PRO-FEIBA var der ét behandlingsophør pga. allergisk reaktion. Herudover var der et dødsfald som følge af en gastrointestinal blødning hos en patient, som var blevet indlagt med diabetisk ketoacidose og koma (det kunne ikke bestemmes, om patienten havde fået den seneste planlagte dosis af APCC). På den baggrund vurderes det, at ét tilfælde kan klassificeres som behandlingsophør pga. bivirkninger relateret til profylakse med APCC [37].

I FEIBA-NF-studiet ophørte 1 ud af 17 patienter i profylaksearmen med behandlingen pga. hypersensibilitet.

De angivne procentsatser skal tolkes med forsigtighed pga. de små studiepopulationer samt forskelle i opfølgningstid imellem studierne.

Fagudvalget konkluderer, at der på baggrund af studiedata ikke er en klinisk relevant forskel i behandlingsophør pga. bivirkninger mellem lægemidlerne.

Alvorlig tromboemboli (vigtigt)

Behandling med rekombinant FVIII er sjældent forbundet med venøse tromboemboliske episoder. Fagudvalget finder derfor, at fund af ét alvorligt tilfælde hos en patient uden kardiovaskulære risikofaktorer vil vække bekymring, men det kan være tilfældigt, at der er et fund i det ene studie og ikke i det andet. To tilfælde vil i alle tilfælde være kritisk, og fagudvalget har derfor sat den mindste klinisk relevante forskel til to.

Tabel 16: Vurdering af effektmålet tromboemboliske hændelser

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering				
	HAVEN I (arm A) Emicizumab [36]	HAVEN I (arm C) Emicizumab [36]	HAVEN II Emicizumab [35]	PRO-FEIBA APCC [37]	FEIBA-NF APCC [38]
To tilfælde i hvert af de aktuelle studier					
Antal hændelser	2	2	0	0	0

I HAVEN I studiet af emicizumab [36] blev der i alt rapporteret 4 alvorlige tromboemboliske tilfælde (3 tilfælde af trombotisk mikroangiopati og 1 tilfælde af tromboemboli). Heraf blev ét tilfælde først registeret efter afslutning af dataindsamlingen. Alle 4 tilfælde blev rapporteret i en af de to profylaksearme (2 tilfælde i arm A, n = 35 patienter og 2 tilfælde i arm C, n = 49 patienter).

Alle hændelser opstod, hvor der var givet infusion af APCC i en dosis på mere end 100 IE/kg/dag i over 24 timer til behandling af gennembrudsblødning. Denne kombination bør derfor undgås. Der var ingen tilfælde forbundet med lavere doser af APCC, eller hvor man i stedet havde anvendt FVIIa til behandling af gennembrudsblødninger. Der er således ikke observeret alvorlige tromboemboliske komplikationer med emicizumab som monoterapi.

Der var ikke observeret alvorlige tromboemboliske komplikationer i HAVEN 2-studiet med børn [35].

Der var ingen tilfælde i studierne af profylakse med APCC [37,38].

Den højere rate af alvorlige tromboemboliske hændelser kan i alle tilfælde spores tilbage til høje kumulative doser af APCC, hvilket der kan tages højde for i behandlingen. Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne for emicizumab ikke vægter negativt i vurderingen.

Livskvalitet (vigtigt)

Ved skift til emicizumab vil man i teorien forvente, at den lavere doseringshyppighed og evt. bedre blødningskontrol vil bidrage positivt til patientens livskvalitet. Fagudvalget har defineret en ændring på 0,5 SD inden for samme skala som den mindste klinisk relevante forskel til sammenligningen mellem lægemidlerne.

To studier af hhv. emicizumab og APCC har målt livskvalitet ved brug af redskabet HAEM-A-QOL. For emicizumab var den gennemsnitlige score 11 (SD 14) efter godt 6 måneders behandling med emicizumab [36]. For APCC var den gennemsnitlige score på 9,5 (SD 12,8) efter 12 måneders behandling [38]. Ud fra en konservativ vurdering vælges den største værdi af de to SD-værdier (dvs. 14 point), hvilket omregnet til 0,5 SD giver en mindste klinisk relevant forskel på 7 point. Den pointvise forskel mellem emicizumab og APCC kan beregnes til 1,5 point og er dermed under den mindste klinisk relevante forskel.

I både HAVEN I og PRO-FEIBA-studiet blev livskvalitet målt med redskabet EQ-5D VAS. For APCC var der en gennemsnitlig forbedring i livskvalitet på 9,0 point (SD 18,2) ift. baseline (tidligere on-demandbehandling) [40]. For emicizumab er data opgjort for sammenligningen af profylakse og on-demandbehandling (B). Her fandt man en forskel på 9,7 point (95 % CI-17,6; 11,8) til fordel for profylakse med emicizumab. Data for emicizumab og APCC kan ikke umiddelbart sammenlignes, da de er opgjort forskelligt (før og efter måling vs. prospektiv sammenligning), men de absolutte tal tyder ikke på en forskel.

Der er ikke publiceret livskvalitetsdata fra HAVEN II-studiet, som omfattede behandling af børn under 12 år. EMA (EPAR s 84) rapporterer livskvalitet fra 3 børn og 7 omsorgspersoner [35], hvilket fagudvalget finder er et for sparsomt datagrundlag til at lægge til grund for en vurdering.

Der er ikke påvist klinisk relevante forskelle i livskvalitet imellem emicizumab og profylakse med APCC.

Fagudvalget vurderer, at opfølgningstiden er relativt kort, og der mangler sufficente data for livskvalitet hos børn. Der er derved ikke taget højde for familiens samlede behandlingsbyrde, som fagudvalget ud fra den kliniske erfaring vurderer at være af væsentlig betydning.

Øvrige forhold

Overvejelser vedr. anvendelse af plasmaderiveret produkt

Fagudvalget bemærker, at emicizumab er det første ikke-plasmaderiverede produkt til profylakse hos patienter med hæmofili A og inhibitor. Plasmaderiverede produkter anses i dag for sikre, og der er ikke registreret overførsel af nye tilfælde af HIV eller hepatitis C siden 1993. Parvovirus B19 er dog relativt resistent for alle de kendte virusinaktiveringsmetoder, og udbruddet af variant Creutzfeldt-Jakob i Storbritannien i 1997 var en påmindelse om, at vi kun kan screene og behandle for kendte smitteagens. Prioner (misfoldede proteiner) destrueres ikke ved virusinaktiverende behandling. På den baggrund anses plasmaproducter som udgangspunkt som værende mindre sikre, og rekombinante produkter foretrækkes om muligt.

Overvejelser vedr. intravenøs administration vs. subkutan injektion

Emicizumab gives som subkutan injektion én gang ugentlig, hvor APCC skal gives som intravenøs infusion over typisk 45 min. hver eller hver 2. dag. Dette kan især være en udfordring ved behandling af børn og unge, hvor der ofte er behov for en intravenøs port med deraf følgende risiko for infektion og nedsat adhærens til behandlingen. Fagudvalget finder på den baggrund, at der er lavere risiko for komplikationer forbundet med subkutan injektion.

Lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser

Fagudvalget finder ikke, at der er forhold, som påvirker den kliniske vurdering (se oversigt i bilag 5).

Værdier og præferencer

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække subkutan injektion én gang ugentlig frem for intravenøse infusioner med APCC.

Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav, da studierne er forbundet med moderat risiko for bias, og der er foretaget en narrativ indirekte sammenligning mellem emicizumab og APCC. Risiko for bias-vurdering findes i bilag 6.

Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der er en klinisk betydningsfuld forskel i effekt (ABR) mellem emicizumab og APCC og ingen forskel i bivirkninger. Mht. livskvalitet ville fagudvalget ud fra den kliniske erfaring forvente en positiv klinisk merværdi for dette effektmål, men det understøttes ikke af de rapporterede data.

Fagudvalget lægger desuden vægt på, at emicizumab ikke er plasmaderiveret, hvilket minimerer risikoen for smitteoverførsel. Derudover medfører den subkutane administration af emicizumab en lavere risiko for komplikationer samt mulighed for bedre adhærens. De fleste patienter (og forældre til patienter) vil formentlig foretrække subkutan injektion én gang ugentlig frem for intravenøse infusioner med APCC over 45 min. hver til hver 2. dag.

I praksis er der ca. 10 patienter i Danmark, som kan være kandidater til behandling med emicizumab. Baseret på den kliniske erfaring kan nogle af disse patienter med meget høj blødningsrisiko ikke gennemføre og opnå tilfredsstillende profylaktisk behandling med APCC. For disse patienter vil emicizumab være det eneste reelle profylaktiske behandlingstilbud.

Når der ikke bliver givet et præparat med FVIII, vil man på sigt forvente, at inhibitoren falder, hvilket kan muliggøre et senere forsøg på ITI.

Tidspunkt for dette mål – indtil videre – bero på en klinisk vurdering med hensyntagen til patientens alder, sociale forhold og motivation og tidligere forsøgt ITI, da der mangler viden og erfaring med at iværksætte ITI efter behandling med emicizumab.

Fagudvalget vurderer, at profylakse med emicizumab har en generel klinisk fordel fremfor profylakse med APCC hos patienter med inhibitor, hvor ITI ikke er mulig eller ikke har været succesfuld.

Medicinrådets anbefaling:

- Anvend profylakse med emicizumab hos patienter med inhibitor, hvor immuntolerancebehandling ikke er mulig eller ikke har været succesfuld.

7 Klinisk sammenligningsgrundlag

Det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver, hvilke lægemidler som fagudvalget har ligestillet til de respektive populationer samt den dosis, der ligger til grund for en prissammenligning (sammenligningsdosis) i det udvidede sammenligningsgrundlag og den efterfølgende lægemiddelrekommandation. I det udvidede sammenligningsgrundlag indgår desuden eventuelle forskelle i de afledte lægemiddelomkostninger ved behandlingen. Det lægemiddel, som ud af de ligestillede præparater har de laveste omkostninger, bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Profylakse

Følgende lægemidler anses for ligestillede til profylakse i den angivne estimerede ugentlige dosis (sammenligningsdosis). Sammenligningsdosis er defineret med udgangspunkt i det gennemsnitlige faktorforbrug i de kliniske studier og justeret og afrundet iht. forskelle i studiedesign og patientkarakteristika samt studier, som har opgjort faktorforbruget før og efter skift til et EHL-præparat.

Tabel 17: Ligestillede lægemidler til profylaktisk behandling af tidligere ubehandlede patienter (PUP)

FVIII godkendt til PUP	Sammenligningsgrundlag ugentlig dosis
Octocog alfa (Advate)	100 IE/kg
Moroctocog alfa (Refacto)	100 IE/kg
Simoctocog alfa (Nuwiq)	100 IE/kg
Turoctocog alfa (NovoEight)	100 IE/kg

PUP: tidligere ubehandlede patienter.

Fagudvalget vurderer, at min. 50 % af populationen vil kunne anvende førstevalgspræparatet, da ca. halvdelen af patienterne har ældre søskende med hæmofili, og det er hensigtsmæssigt, at der kun er ét præparat i hjemmet. En del patienter indgår desuden i kliniske forsøg.

Tidligere behandlede patienter (PTP)

Skift til andet FVIII-præparat (standard FVIII-præparat eller EHL-præparat), f.eks. hvis patientens eksisterende præparat udgår af markedet.

Tabel 18: Ligestillede lægemidler til profylaktisk behandling af tidligere behandlede patienter (PTP)

FVIII-præparat	Sammenligningsgrundlag ugentlig dosis
Standard FVIII-præparat	
Lonotocog alfa (Afstyla)	100 IE/kg
Moroctocog alfa (Refacto)	100 IE/kg
Octocog alfa (Advate og Kovaltry)	100 IE/kg
Simoctocog alfa (Nuwiq)	100 IE/kg
Turoctocog alfa (NovoEight)	100 IE/kg
EHL-præparat	
Damoctocog alfa pegol (Jivi)*	80 IE/kg
Efmoroctocog alfa (Elocta)	80 IE/kg
Turoctocog alfa pegol (Esperoct)*	80 IE/kg
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)*	80 IE/kg

*Kun til voksne og børn \geq 12 år.

Fagudvalget vurderer, at min. 90 % af patienterne vil kunne anvende førstevalgspræparatet under forudsætning af, at det er godkendt til børn \geq 12 år.

Tidligere behandlede patienter (PTP), hvor EHL-præparater har en klinisk fordel

Skift til et EHL-præparat, f.eks. pga. vanskelig veneadgang eller gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger.

Tabel 19: Ligestillede EHL-præparater til profylaktisk behandling af tidligere behandlede patienter (PTP)

EHL-præparat	Sammenligningsgrundlag Ugentlig dosis
Damoctocog alfa pegol (Jivi)*	80 IE/kg
Efmoroctocog alfa (Elocta)	80 IE/kg
Turoctocog alfa pegol (Esperoct)*	80 IE/kg
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)*	80 IE/kg

*Kun til voksne og børn \geq 12 år.

Fagudvalget vurderer, at min. 90 % af patienterne vil kunne anvende førstevalgspræparatet under forudsætning af, at det er godkendt til børn \geq 12 år.

On-demandbehandling

Følgende lægemidler anses for ligestillede til on-demandbehandling

Tabel 20: Ligestillede lægemidler til on-demandbehandling

FVIII-præparat	Sammenligningsgrundlag For en behandlet blødning
Standard FVIII-præparat	
Lonotocog alfa (Afstyla)	1 IE
Moroctocog alfa (Refacto)	1 IE
Octocog alfa (Advate og Kovaltry)	1 IE
Simoctocog alfa (Nuwiq)	1 IE
Turoctocog alfa (NovoSeven)	1 IE
EHL-præparat	
Damoctocog alfa pegol (Jivi)*	1 IE
Efmoroctocog alfa (Elocta)	1 IE
Turoctocog alfa pegol (Esperoct)*	1 IE
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)*	1 IE

*Kun til voksne og børn \geq 12 år.

Fagudvalget vurderer, at min. 70 % af populationen vil kunne anvende førstevalgspræparatet under forudsætning af, at det er godkendt til børn \geq 12 år. For patienter med et lavt forbrug (maks. 2 pakker per år) skal der tages hensyn til præparaternes holdbarhed udenfor køleskab.

Fra klinisk sammenligningsgrundlag til lægemiddelrekommandation

Fagudvalget vurderer, at behandlingsforløbet og deraf afledte behandlingsrelaterede omkostninger er ens for de ligestillede FVIII-præparater. Det betyder, at det økonomiske sammenligningsgrundlag alene omfatter en sammenligning af priserne for lægemidlerne.

Skift hos patienter i profylakse

Da skift af præparat hos patienter med hæmofili A, som er i profylakse, alene anbefales på lægefaglig indikation og ikke økonomisk indikation, er der ikke behov for en beregning af de omkostninger, der er forbundet med skiftet.

Skift hos patienter i on-demandbehandling

Patienter med mild hæmofili A går normalt kun til kontrol hvert 2. år, og der kan gå flere år imellem, at de har behov for behandling. Derfor administrerer patienterne ofte ikke selv deres faktorpræparat, da de ikke opnår den nødvendige rutine. I tilfælde af blødning har patienterne en pakke på lager, som de medbringer til nærmeste skadestue. Omkostningerne ved skift er derfor alene administrative, da patienten ikke skal lære at bruge det nye præparat, have taget blodprøver mv.

Administrative omkostninger ved skift af faktorpræparat:

Lægeseekretær- eller sygeplejersketid: Administration for opdatering af bløder ID-kort, database med nyt præparatnavn, nyt tolldokument og evt. forsikringsattester (lægeerklæring) i forbindelse med rejser inden for de næste 2 måneder.

I praksis anbefaler fagudvalget, at patienter i on-demandbehandling først skifter præparat, når de har opbrugt deres eksisterende hjemmelager, så risikoen for medicinspild minimeres.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter med mild hæmofili A i on-demandbehandling kan skifte til et billigere præparat, men besparelsen i lægemiddeludgifter skal som minimum opveje de administrative omkostninger.

Hos familiemedlemmer/søskende med hæmofili A bør såvel valg som evt. skift af faktorpræparat sikre, at man kun anvender én type præparat i hjemmet for at minimere medicinspild og lagerbeholdning i hjemmet og på rejser.

Ved skift hos patienter med et lavt forbrug svarende til maks. 2 pakker per år skal der tages højde for, at nogle præparater har en kort holdbarhed (< 6 måneder) udenfor køleskab.

Enkelte patienter med moderat eller svær hæmofili A har valgt at være i on-demandbehandling på trods af, at de opfylder kriterierne for profylaktisk behandling. Det er uvist, om skift af præparat hos disse patienter vil medføre en øget risiko for inhibitor. Stillingtagen til skift hos denne patientgruppe sker derfor efter en individuel klinisk vurdering.

8 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://rads.dk/media/4111/bgnhaemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Nordic Hemophilia Council guideline working group. Nordic Hemophilia Guidelines [internet]. [citeret 4. september 2018]. Tilgængelig fra: http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf
3. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf>
4. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—A critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018;24(3):348–58.
5. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf>
6. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease. 2011.
7. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FWG, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2016;117(02):252–61.
8. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3):411–9.
9. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2017;15(4):636–44.
10. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova M V., Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood*. 2016;128(5):630–7.
11. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* [internet]. 2015;126(9):1078–85. Tilgængelig fra: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2015-03-630897>
12. Dunn AL, Ahuja SP, Mullins ES. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(3):e84–92.
13. Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, et al. Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products. *Haemophilia*. 2017;23(3):408–16.
14. Mahlangu J, Powell JS, Ragni M V., Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* [internet]. 2014;123(3):317–25. Tilgængelig fra: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2013-10-529974>

15. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):967–77.
16. Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: Efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia.* 2016;22(2):232–9.
17. Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Karim FA, Kavakli K, et al. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2017;117(09):1705–13.
18. Coppola A, Marrone E, Conca P, Cimino E, Mormile R, Baldacci E, et al. Safety of Switching Factor VIII Products in the Era of Evolving Concentrates: Myths and Facts. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(05):563–76.
19. Hassan S, Cannavò A, Gouw SC, Rosendaal FR, van der Bom JG. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1055–68.
20. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):670–8.
21. Shapiro AD, Ragni M V., Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon D V., et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: Extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1788–800.
22. Chhabra A, Fogarty PF, Tortella BJ, Spurden D, Alvir J, McDonald M, et al. Real-World Analysis of Dispensed International Units of Coagulation Factor VIII and Resultant Expenditures for Hemophilia A Patients: A Comparison Between Standard Half-Life and Extended Half-Life Products. *Manag Care* [internet]. 2018;27(10):39–50. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30309448>
23. Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S. Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia.* 2017;23(4):e365–7.
24. Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia.* 2018;24(3):414–9.
25. Hay CRM, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: A prospective cohort comparison. *Haemophilia.* 2015;21(2):219–26.
26. Dubé E, Bonnefoy A, Merlen C, Castilloux JF, Cloutier S, Demers C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia.* 2018;24(2):236–44.
27. R.P. L, L. N, V. J-Y, L. R, A.R. C, R.J. C, et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. *Thromb Haemost* [internet]. 2015;114(4):676–84. Tilgængelig fra: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606210957%0Ahttp://dx.doi.org/10.1160/TH14-09-0760>
28. Aznar JA, Moret A, Ibáñez F, Vila C, Cabrera N, Mesa E, et al. Inhibitor development after switching of FVIII concentrate in multitransfused patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2014;20(5):624–9.

29. Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon J-L, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* [internet]. 2016;22(6):866–72. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1111/hae.12987>
30. EMA. EPAR - damoctocog alfa (Jivi). Bd. 44. 2018.
31. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811–22.
32. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. *Haemophilia*. 2016;22(5):706–12.
33. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: Results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):360–9.
34. EMA. EPAR - octocog alfa (Kovaltry). Bd. 44. 2018.
35. EMA. EPAR - emicizumab (Hemlibra). 2019.
36. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* [internet]. 2017;377(9):809–18. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703068>
37. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1684–92.
38. Antunes S V., Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2013;20(1):65–72.
39. FDA. Clinical Review: Feiba. 2013.
40. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: Results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia*. 2013;19(5):736–43.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdomme

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Formand	Indstillet af
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Har ikke en relevant specialist til fagudvalget</i>	Region Nordjylland
Anne-Mette Hvas Professor, overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Lone Hvitfeldt Poulsen Overlæge	Region Midtjylland
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Jennifer A.F. Andresen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Finder det ikke længere relevant at have en kandidat i fagudvalget</i>	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Peter Kampmann Overlæge, lægefaglig teamleder	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
2 patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig)

Mette Hollensted (projektdeltager)

Anne Sofie Gram (projektdeltager)

Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)

Diana Odrobinakova (biostatistiker)

Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)

Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål

Retningslinjer

Der blev foretaget en samlet søgning for alle 7 kliniske spørgsmål efter retningslinjer på engelsk eller skandinavisk.

Der blev identificeret én retningslinje, som var relevant for fagudvalgets kliniske spørgsmål, og som medtager studier publiceret fra 1985 til 2010 [6]. Ved gennemgang af retningslinjen blev det vurderet, at indholdet havde karakter af et systematisk review, og den blev derfor uafhængigt af to personer kvalitetsvurderet ved brug af AMSTAR-værktøjet. Rapporten scores som ”*high overall confidence*”. Fagudvalget fandt derfor, at litteratursøgningen var dækkende og kunne anvendes til at inkludere studier publiceret frem til 2010. Da retningslinjen kun var gældende frem til 2010, blev der desuden søgt efter nyere primærtikler til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Ved senere gennemgang af retningslinjen var der ikke studier, som var relevante at inkludere.

Primære artikler

Litteratursøgningen blev foretaget for perioden 1. januar 2010 til 7. december 2018 i følgende databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- Embase via Ovid
- CENTRAL
- Cochrane Database of Systematic Reviews

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklerne screenet på fuldtekstniveau. Artikler på fuldtekstniveau blev læst af to personer fra Medicinrådets sekretariat og diskuteret med fagudvalget.

Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

Søgestreng:

Medline via Ovid

- 1 Hemophilia A/ and "Drug Therapy".fs. (4320)
- 2 h*emophilia A.ti,ab,kf. (7587)
- 3 ((factor or f) adj (VIII or "8" or eight) adj3 deficien*).ti,ab,kf. (929)
- 4 ((f8 or fVIII) adj3 deficien*).ti,ab,kf. (331)
- 5 or/1-4 (10527)

- 6 Factor VIII/ and (Recombinant Proteins/ or Recombinant Fusion Proteins/) and "Therapeutic Use".fs. (737)
- 7 (((factor or f) adj (VIII or "8" or eight) adj4 (exogenous or recombinant or glycopeg* or peg* or single-chain or singlechain or preparation? or concentrate? or product?)) or r-VIII or rh-VIII or r-factor VIII or r-fVIII).ti,ab,kf. (2704)
- 8 ((fVIII or f8) adj4 (exogenous or recombinant or glycopeg* or peg* or single-chain or singlechain or preparation? or concentrate? or product?)).ti,ab,kf. (1303)
- 9 (damoctocog or Jivi* or BAY-949027 or BAY949027 or BAY94-9027 or BAY 94-9027).ti,ab,kf. (14)
- 10 (lonoctocog or Afstyla* or csl-627 or csl627 or nbp-601 or nbp601).ti,ab,kf. (10)
- 11 (rurioctocog or Adynovi* or Adynovate* or shp-660 or shp660 or bax-855 or bax855).ti,ab,kf. (18)
- 12 bax 855.nm. (6)
- 13 (turoctocog or Novo Eight* or NovoEight* or Novo 8* or N8-GP or NN-7170 or NN7170 or NN-7088 or NN7088).ti,ab,kf. (90)
- 14 recombinant factor VIII N8.nm. (39)
- 15 N8.ti,ab,kf. and 5 (26)
- 16 B-domain-deleted factor VIII.nm. (46)
- 17 BDDrFVIII.ti,ab,kf. (23)
- 18 ((BDD or b domain deleted) adj (VIII or rVIII or FVIII) adj4 recombinant).ti,ab,kf. (9)
- 19 factor VIII-Fc fusion protein.nm. (22)
- 20 (efraloctocog or Elocta* or Elocate* or BIIB-031 or BIIB031 or BIIB-031 or BDD VIII).ti,ab,kf. (12)
- 21 ((factor VIII or FVIII or F8 or rFVIII or recombinant VIII) adj (fc or fusion protein)).ti,ab,kf. (46)
- 22 (rFVIII-Fc or FVIII-Fc or VIII-Fc or rF8-Fc or F8-Fc).ti,ab,kf. (42)
- 23 recombinant factor VIII SQ.nm. (360)
- 24 (moroctocog or refacto* or xyntha* or fusengo* or PF-05208756 or PF-5208756).ti,ab,kf. (235)
- 25 (octocog or kovaltry* or advate* or helixate* or kogenate* or BAY 81-8973 or BAY818973 or BAY81-8973).ti,ab,kf. (179)
- 26 (simoctocog or nuwiq*).ti,ab,kf. (17)
- 27 or/6-26 (4443)
- 28 5 and 27 (2258)
- 29 limit 28 to yr="2010-Current" (947)
- 30 exp Animals/ not Humans/ (4519948)
- 31 (Comment or Letter or Editorial).pt. (1676934)
- 32 case.ti. or Case Reports.pt. (2198634)
- 33 or/30-32 (8083454)
- 34 29 not 33 (776)

- 35 limit 34 to (english or danish or swedish or norwegian) (747)
- 36 (meta analys* or metaanalys*).ti,ab,kf. (137532)
- 37 Meta-Analysis as Topic/ or Network Meta-Analysis/ or Meta-Analysis.pt. (110307)
- 38 (systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes*).ti. (94994)
- 39 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt. (66867)
- 40 (data adj2 extract*).ab. (48181)
- 41 (hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. (37397)
- 42 (cochrane database of systematic reviews or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. (14780)
- 43 or/36-42 (265907)
- 44 35 and 43 (26)
- 45 35 not 43 (721)
- 46 limit 45 to (adaptive clinical trial or clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or multicenter study or observational study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial) (152)
- 47 (phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (97926)
- 48 trial.ti. (190979)
- 49 random*.ti,ab,kf. or Random Allocation/ (1067552)
- 50 placebo?.ti,ab,kf. or Placebos/ (213377)
- 51 ((clinical or randomi#ed or multi-cent* or multicent* or prospective or comparative or single-arm or intervention* or open label or longitudinal or crossover or cross over or case-control*) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (1489327)
- 52 (controlled adj5 trial).ti,ab. (139557)
- 53 Prospective Studies/ or Longitudinal Studies/ or Cross-Over Studies/ or Case-Control Studies/ or Cohort Studies/ (1035644)
- 54 ((single or doubl* or triple) adj (mask* or blind*) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (98735)
- 55 double-blind method/ or single-blind method/ (173494)
- 56 (observational adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (113652)
- 57 Observational Study/ (54970)
- 58 ((postmarketing or post-marketing) adj3 (trial? or stud\$3 or surveillance)).ti,ab. (3668)
- 59 Product Surveillance, Postmarketing/ (6677)
- 60 or/46-59 (2852329)
- 61 45 and 60 (317)

62 44 or 61 (343)

Embase via Ovid

- 1 *hemophilia A/ and "drug therapy".fs. (3746)
- 2 h*emophilia A.ti,ab,kw. (13975)
- 3 ((factor or f) adj (VIII or "8" or eight) adj3 deficient*).ti,ab,kw. (1417)
- 4 ((f8 or fVIII) adj3 deficient*).ti,ab,kw. (884)
- 5 or/1-4 (16136)
- 6 recombinant blood clotting factor 8/ and "drug therapy".fs. (2139)
- 7 blood clotting factor 8/dt and recombinant protein/dt (76)
- 8 *blood clotting factor 8 concentrate/ (1057)
- 9 (((factor or f) adj (VIII or "8" or eight) adj4 (exogenous or recombinant or glycopeg* or peg* or single-chain or singlechain or preparation? or concentrate? or product?)) or r-VIII or rh-VIII or r-factor VIII or r-fVIII).ti,ab,kw. (4153)
- 10 ((fVIII or f8) adj4 (exogenous or recombinant or glycopeg* or peg* or single-chain or singlechain or preparation? or concentrate? or product?)).ti,ab,kw. (3247)
- 11 (rf8 or rfVIII or rVIII or rhVIII).ti,ab,kw. (1347)
- 12 (damoctocog or Jivi* or BAY-949027 or BAY949027 or BAY94-9027 or BAY 94-9027).ti,ab,kw. (75)
- 13 (lonoctocog or Afstyla* or csl-627 or csl627 or nbp-601 or nbp601).ti,ab,kw. (36)
- 14 (rurioctocog or Adynovi* or Adynovate* or shp-660 or shp660 or bax-855 or bax855).ti,ab,kw. (122)
- 15 (turoctocog or Novo Eight* or NovoEight* or Novo 8* or N8-GP or NN-7170 or NN7170 or NN-7088 or NN7088).ti,ab,kw. (285)
- 16 BDDrFVIII.ti,ab,kw. (41)
- 17 ((BDD or b domain deleted) adj (VIII or rVIII or FVIII) adj4 recombinant).ti,ab,kw. (39)
- 18 (efraloctocog or Elocta* or Elocate* or BIIB-031 or BIIB031 or BIIB-031 or BDD VIII).ti,ab,kw. (60)
- 19 ((factor VIII or FVIII or F8 or rFVIII or recombinant VIII) adj (fc or fusion protein)).ti,ab,kw. (172)
- 20 (rFVIII₁₋₃ or FVIII₁₋₃ or VIII₁₋₃ or rF8₁₋₃ or F8₁₋₃).ti,ab,kw. (216)
- 21 (moroctocog or refacto* or xyntha* or fusengo* or PF-05208756 or PF-5208756).ti,ab,kw. (422)
- 22 (octocog or kovaltry* or advate* or helixate* or kogenate* or BAY 81-8973 or BAY818973 or BAY81-8973).ti,ab,kw. (727)
- 23 (simoctocog or nuwiq*).ti,ab,kw. (57)
- 24 or/6-23 (8730)
- 25 5 and 24 (4873)

- 26 limit 25 to yr="2010-Current" (3177)
- 27 exp animal/ not human/ (4493969)
- 28 (Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey or Letter).pt. or conference abstract.st. (6736039)
- 29 case.ti. or case report/ or case study/ (2541723)
- 30 or/27-29 (12762938)
- 31 26 not 30 (767)
- 32 limit 31 to (english or danish or swedish or norwegian) (747)
- 33 (systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. (180951)
- 34 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt. (51793)
- 35 systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or "meta analysis (topic)"/ (304178)
- 36 (data adj2 extract*).ab. (66490)
- 37 (hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*).ab. (45962)
- 38 (cochrane database of systematic reviews or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. (14297)
- 39 or/33-38 (393096)
- 40 32 and 39 (47)
- 41 32 not 39 (700)
- 42 review.pt. (2386008)
- 43 41 not 42 (543)
- 44 exp clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or controlled clinical trial/ or clinical study/ or major clinical study/ or intervention study/ or comparative study/ or observational study/ (4999944)
- 45 (phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (182872)
- 46 clinical article/ (2032760)
- 47 trial.ti. (258114)
- 48 random*.ti,ab,kw. or randomization/ (1385607)
- 49 factorial design/ (4532)
- 50 placebo?.ti,ab,kw. or placebo/ (422179)
- 51 ((clinical or randomi#ed or multi-cent* or multicent* or prospective or comparative or single-arm or intervention* or open label or longitudinal or crossover or cross over or case-control*) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (2276354)
- 52 prospective study/ or open study/ or longitudinal study/ or crossover procedure/ or case control study/ (794518)

- 53 (controlled adj5 trial).ti,ab. (185952)
- 54 ((single or doubl* or triple) adj (mask* or blind*) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (172572)
- 55 single blind procedure/ or double blind procedure/ or triple blind procedure/ (187817)
- 56 (observational adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (179495)
- 57 ((postmarketing or post-marketing) adj5 (trial? or stud\$3 or surveillance)).ti,ab. (6200)
- 58 or/44-57 (8288790)
- 59 43 and 58 (380)
- 60 40 or 59 (427)
- 61 remove duplicates from 60 (421)

Cochrane Database of Systematic Reviews & CENTRAL

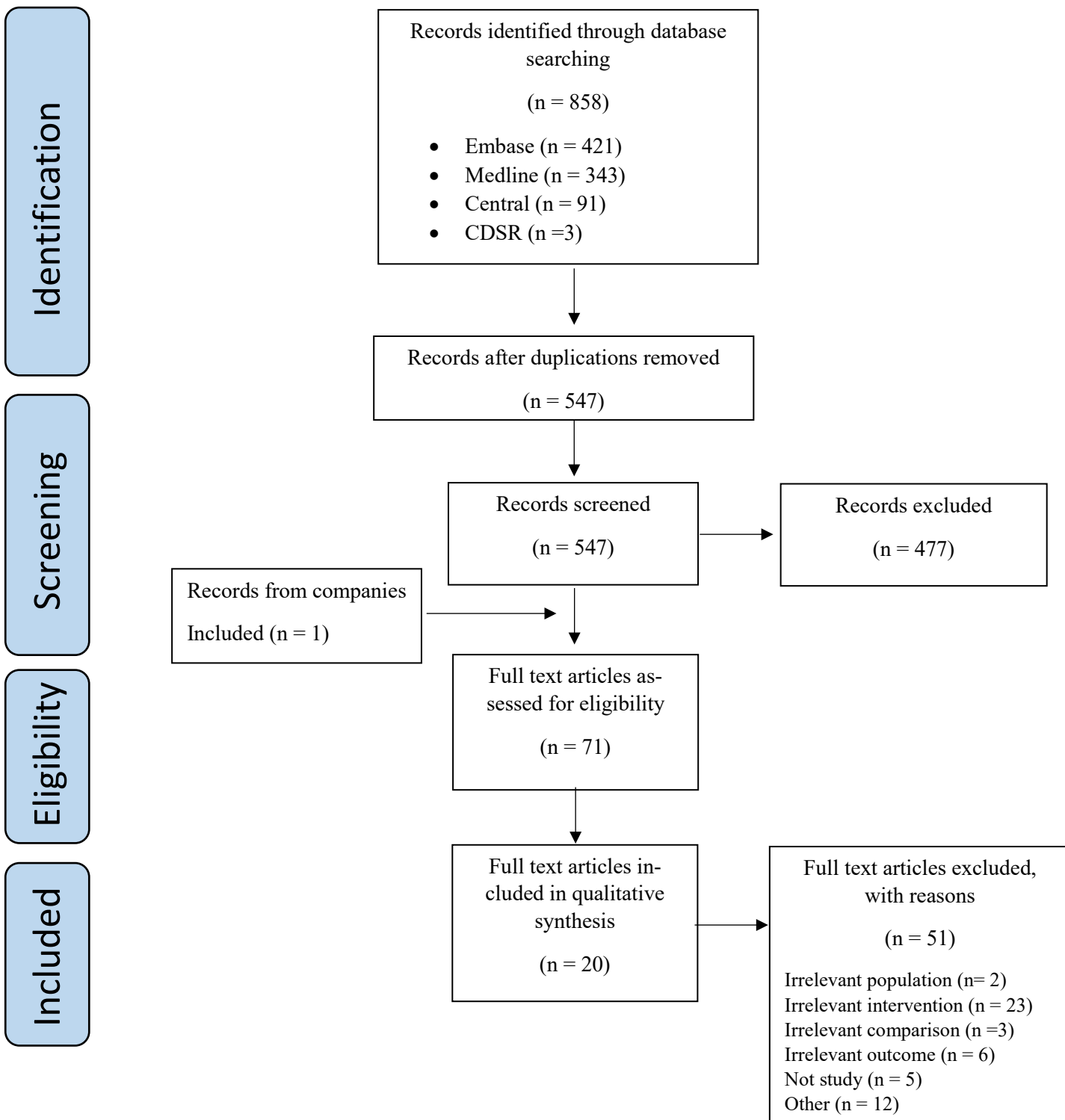
- 1 [mh "Hemophilia A"] (349)
- 2 (h*emophilia near/1 a):ti,ab,kw (755)
- 3 ((factor or f) next (VIII or "8" or eight) near/2 deficien*):ti,ab,kw (14)
- 4 ((f8 or fVIII) near/1 deficien*):ti,ab,kw (10)
- 5 #1 or #2 or #3 or #4 (762)
- 6 [mh "Factor VIII"] and ([mh "Recombinant Proteins"] or [mh "Recombinant Fusion Proteins"]) (34)
- 7 "recombinant blood clotting factor 8":kw or ("blood clotting factor 8" and "recombinant protein" and "drug therapy"):kw (123)
- 8 (((factor or f) next (VIII or "8" or eight) near/3 (exogenous or recombinant or glycopeg* or peg* or single-chain or singlechain or preparation? or concentrate? or product?)) or r-VIII or rh-VIII or r-factor VIII or r-fVIII):ti,ab,kw (276)
- 9 ((fVIII or f8) near/3 (exogenous or recombinant or glycopeg* or peg* or single-chain or singlechain or preparation? or concentrate? or product?)):ti,ab,kw (150)
- 10 (rf8 or rfVIII or rVIII or rhVIII):ti,ab,kw (87)
- 11 (damoctocog or Jivi or "BAY 949027" or BAY949027 or "BAY94 9027" or "BAY 94 9027"):ti,ab,kw (17)
- 12 (lonoctocog or Afstyla* or "csl 627" or csl627 or "nbp 601" or nbp601):ti,ab,kw (3)
- 13 (rurioctocog or Adynovi* or Adynovate* or "shp 660" or shp660 or "bax 855" or bax855):ti,ab,kw (17)
- 14 (turoctocog or "Novo Eight" or NovoEight or "Novo 8" or "N8 GP" or "NN 7170" or NN7170 or "NN 7088" or NN7088):ti,ab,kw (17)
- 15 N8:ti,ab (27)
- 16 BDDrFVIII:ti,ab,kw (10)
- 17 ((BDD or "b domain deleted") near/3 (VIII or FVIII or rVIII)):ti,ab,kw (22)

- 18 (efraloctocog or Elocta* or Elocate* or BIIB-031 or BIIB031 or BIIB-031):ti,ab,kw (2)
- 19 (("factor VIII" or FVIII or F8 or rFVIII or "recombinant VIII") next (fc or fusion protein)):ti,ab,kw (18)
- 20 (rFVIII-Fc or FVIII-Fc or VIII-Fc or rF8-Fc or F8-Fc):ti,ab,kw (18)
- 21 (Moroctocog or refacto* or xyntha* or fusengo* or "PF 05208756" or "PF 5208756"):ti,ab,kw (30)
- 22 (octocog or kovaltry* or advate* or helixate* or kogenate* or "BAY 81 8973" or BAY818973 or "BAY81 8973"):ti,ab,kw (85)
- 23 (simoctocog or nuwiq*):ti,ab,kw (8)
- 24 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 (406)
- 25 #5 and #24 (287)
- 26 conference abstract:pt or nct*:au (249386)
- 27 #25 not #26 with Publication Year from 2010 to 2018, in Trials (91)
- 28 #25 not #26 in Cochrane Reviews (3)

Litteratur for Klinisk spørgsmål 4 og 7 vedr. emicizumab

For emicizumab, som Medicinrådet har vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler, blev der anvendt den af Medicinrådet validerede litteratursøgning, som blev udført af Roche for patienter med hæmofili A den 18. februar 2019 og for patienter med inhibitor den 24. marts 2018.

12 Bilag 2: Litteraturudvælgelse



11	Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, St Ledger K, Pabinger I; AFFINITY Investigators. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. <i>Blood</i> . 2016 Aug 4;128(5):630-7. doi: 10.1182/blood-2016-01-687434. Epub 2016 Jun 21.	1,5
12	Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, Maas Enriquez M. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. <i>Haemophilia</i> . 2016 Sep;22(5):706-12. doi: 10.1111/hae.12952. Epub 2016 Jun 24.	4 (komparator)
13	Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, Pierce GF, Mei B, Mahlangu J, von Mackensen S. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. <i>Haemophilia</i> . 2016 Nov;22(6):866-872. doi: 10.1111/hae.12987. Epub 2016 Jul 7.	3
14	Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M; LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). <i>J Thromb Haemost</i> . 2015 Mar;13(3):360-9.	4 (komparator)
15	Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B, Abbuehl B. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. <i>Blood</i> . 2015 Aug 27;126(9):1078-85. doi: 10.1182/blood-2015-03-630897. Epub 2015 Jul 8.	1,3,5
16	Parra Lopez R, Nemes L, Jimenez-Yuste V, Rusen L, Cid AR, Charnigo RJ, Baumann JA, Smith L, Korth-Bradley JM, Rendo P. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. <i>Thromb Haemost</i> . 2015 Oct;114(4):676-84. doi: 10.1160/TH14-09-0760. Epub 2015 Aug 13.	2
17	Aznar JA, Moret A, Ibáñez F, Vila C, Cabrera N, Mesa E, Bonanad S. Inhibitor development after switching of FVIII concentrate in multitransfused patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2014 Sep;20(5):624-9. doi: 10.1111/hae.12439. Epub 2014 Apr 3.	2
18	Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. <i>Blood</i> . 2014 Jan 16;123(3):317-25. doi: 10.1182/blood-2013-10-529974. Epub 2013 Nov 13.	3,4
19	Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S; Association of Hemophilia Centre Directors of Canada (AHCDC). Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. <i>Haemophilia</i> . 2017 Jul;23(4):e365-e367. doi: 10.1111/hae.13245. Epub 2017 May 26.	2

Inkluderede studier fra andre kilder

Følgende er inkluderet fra virksomhedernes bidrag eller fra litteratursøgningen i Medicinrådets vurderingsrapporter for emicizumab.

20	Dunn AL, Ahuja SP, Mullins ES. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2018 May;24(3):e84-e92. doi: 10.1111/hae.13403. Epub 2018 Jan 23.	1 (inkluderet fra firmaernes bidrag)
----	---	---

Ekskluderede studier

	Reference	Årsag til eksklusion
1	Abolghasemi H, Panahi Y, Ahmadinejad M, Toogeh G, Karimi M, Eghbali A, Mirbehbahani NB, Dehdezi BK, Badiie Z, Hoorfar H, Eshghi P, Maghsoudi N, Sahebkar A, Gholami-Fesharaki M. Comparative evaluation of the safety and efficacy of recombinant FVIII in severe hemophilia A patients. <i>J Pharmacopuncture</i> . 2018 Jun;21(2):76-81. doi: 10.3831/KPI.2018.21.009. Epub 2018 Jun 30.	Forkert intervention
2	Calvez T1, Chambost H2,3, d'Oiron R4, Dalibard V5, Demiguel V6, Doncarli A6, Gruel Y7, Huguenin Y8, Lutz P9, Rothschild C10, Vinciguerra C11, Goudemand J5,12; for FranceCoag Collaborators. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. <i>Haematologica</i> . 2018 Jan;103(1):179-189. doi: 10.3324/haematol.2017.174706. Epub 2017 Oct 12.	Forkert population
3	Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, Wu JKM, Steele M, Poon MC, Card RT, Israels SJ, Laferriere N, Gill K, Chan AK, Carcao M, Klaassen RJ, Cloutier S, Price VE, Dover S, Blanchette VS. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. <i>Lancet Haematol</i> . 2018 Jun;5(6):e252-e260. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30048-6. Epub 2018 May 3.	Forkert intervention
4	Peyvandi F, Garagiola I. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. <i>Res Pract Thromb Haemost</i> . 2018 Apr 10;2(2):220-227. doi: 10.1002/rth2.12094. eCollection 2018 Apr.	Ikke studie
5	Shah A, Coyle T, Lalezari S, Fischer K, Kohlstaedde B, Delesen H, Radke S, Michaels LA. BAY 94-9027, a PEGylated recombinant factor VIII, exhibits a prolonged half-life and higher area under the curve in patients with severe haemophilia A: Comprehensive pharmacokinetic assessment from clinical studies. <i>Haemophilia</i> . 2018 Sep;24(5):733-740. doi: 10.1111/hae.13561. Epub 2018 Jul 2.	Forkert effektmål
6	Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2018 Mar 26;12:431-441. doi: 10.2147/PPA.S151812. eCollection 2018.	Forkert effektmål
7	Konkle B, Pasi K, Young G, Recht M, Quon D, Tsao E, Winding B, Lethagen S, Glazebrook D. Long-term Efficacy of Recombinant	Abstract

	Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) Prophylaxis in Adults, Adolescents, and Children with Severe Hemophilia A: longitudinal Analysis of A-LONG and ASPIRE Studies. 2017	
8	Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Uscatescu V, Pierdominici M, Engelen S, Pocoski J, Walker D, Hong W. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. <i>J Thromb Haemost.</i> 2017 Nov;15(11):2115-2124. doi: 10.1111/jth.13811. Epub 2017 Oct 10.	Forkert komparator
9	Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Abdul Karim F, Kavakli K, Khodaie M, Staber J, Stasyshyn O, Yee DL, Rageliene L. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. <i>Thromb Haemost.</i> 2017 Aug 30;117(9):1705-1713. doi: 10.1160/TH17-03-0166. Epub 2017 Jul 6.	Forkert population (forventes ikke godkendt til børn < 12 år)
10	Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Román MT, Osman D, Liesner R, Engl W, Sharkhawy M, Abbuehl BE. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. <i>Haemophilia.</i> 2017 Mar;23(2):238-246. doi: 10.1111/hae.13119. Epub 2016 Nov 27.	Forkert population (ikke godkendt til børn < 12 år)
11	Ragni MV, Yabes JG, Fogarty PF, Josephson NC, Kessler CM, Neff AT, Raffini L, Brummel-Ziedins K, Moore CG. Pilot randomized, non-inferiority, cross-over trial of once-weekly vs. three times-weekly recombinant factor VIII prophylaxis in adults with severe haemophilia A. <i>Haemophilia.</i> 2017 Jan;23(1):e43-e46. doi: 10.1111/hae.13131. Epub 2016 Dec 11.	Andet (pilotstudie med 3 patienter)
12	Sajeev G, Ayyagari R, Shah A, Wang Y, Church N, Guerin A, Afonja O. Pharmacokinetic Parameters, Prophylaxis Frequency and Bleed Outcomes of Severe Hemophilia A Patients Treated with BAY 81-8973. 2017.	Abstract
13	Shapiro AD, Mahlangu JN, Perry D, Pasi J, Quon DV, Chowdary P, Tsao E, Li S, Innes A, Pierce GF, Allen GA. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. <i>Haemophilia.</i> 2017 May;23(3):392-399. doi: 10.1111/hae.13144. Epub 2017 Feb 20.	Andet (uddybende beskrivelse af blødningsepisoder i A-LONG-studiet)
14	Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. <i>Haemophilia.</i> 2017 Nov;23(6):894-903. doi: 10.1111/hae.13322. Epub 2017 Aug 29.	Forkert effektmål
15	von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, Weiss J, Miesbach W, Albisetti M, Pabinger I, Oldenburg J. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. <i>Haemophilia.</i> 2017 Jul;23(4):566-574. doi: 10.1111/hae.13221. Epub 2017 Mar 30.	Forkert effektmål
16	Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. <i>Haemophilia.</i> 2016 Mar;22(2):232-239. doi: 10.1111/hae.12797. Epub 2015 Sep 14.	Forkert intervention
17	Lissitchkov T, Hampton K, von Depka M, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E, Holstein K, Huth-Kühne A, Pabinger I, Knaub S,	Forkert intervention

	Bichler J, Oldenburg J. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq®) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. <i>Haemophilia</i> . 2016 Mar;22(2):225-231. doi: 10.1111/hae.12793. Epub 2015 Aug 28.	
18	Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, Kaleva V, Rusen L, Tseneklidou-Stoeter D, Michaels LA, Shah A, Hong W, Maas Enriquez M; investigators of the LEOPOLD Kids Trial. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. <i>Haemophilia</i> . 2016 May;22(3):354-60. doi: 10.1111/hae.12866. Epub 2015 Dec 9.	Forkert intervention
19	Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Bichler J, Manco-Johnson MJ. Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2016 May;22(3):374-80. doi: 10.1111/hae.12859. Epub 2015 Nov 19.	Forkert intervention
20	Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, Huttunen P, Koskinen S, Ljung R, Lähteenmäki P, Möttönen M, Riikonen P. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland. <i>Haemophilia</i> . 2016 Sep;22(5):721-9. doi: 10.1111/hae.12974. Epub 2016 Jun 24.	Forkert population (PUP)
21	Fischer K, Iorio A, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Gilman EA, Hollingsworth R, Makris M; EUHASS Participants. Inhibitor development in non-severe haemophilia across Europe. <i>Thromb Haemost</i> . 2015 Oct;114(4):670-5. doi: 10.1160/TH14-12-1044. Epub 2015 Aug 13.	Forkert population (PUP)
22	Hay CR, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Collins PW. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. <i>Haemophilia</i> . 2015 Mar;21(2):219-26. doi: 10.1111/hae.12563. Epub 2014 Nov 7.	Andet (indgår i RADS)
23	Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. <i>Thromb Haemost</i> . 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.	Andet (indgår i RADS)
24	Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cullerera DB, Gagliano F, Zanon E, Mancuso ME, Valdré L, Mameli L, Amoresano S, Mathew P, Coppola A; POTTER Study Group. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. <i>Thromb Haemost</i> . 2015 Jul;114(1):35-45. doi: 10.1160/TH14-05-0407. Epub 2015 Apr 9.	Forkert komparator
25	Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, von Mackensen S. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. <i>Haemophilia</i> . 2015 Sep;21(5):578-84. doi: 10.1111/hae.12642. Epub 2015 Mar 31.	Ikke studie
26	Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention	Andet (indgår i RADS)

	and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. <i>J Thromb Haemost.</i> 2015 Jun;13(6):967-77. doi: 10.1111/jth.12911. Epub 2015 Apr 23.	
27	Cimino E, Linari S, Malerba M, Halimeh S, Biondo F, Westfeld M. Patient preference and ease of use for different coagulation factor VIII reconstitution device scenarios: a cross-sectional survey in five European countries. <i>Patient Prefer Adherence.</i> 2014 Dec 12;8:1713-20. doi: 10.2147/PPA.S64709. eCollection 2014.	Forkert effektmål
28	Matino D, Lillicrap D, Astermark J, Dolan G, Kessler C, Lambert T, Makris M, O'Donnell J, Pipe S, Santagostino E, Saint-Remy JM, Schramm W, Iorio A. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. <i>Haemophilia.</i> 2014 Mar;20(2):200-6. doi: 10.1111/hae.12283. Epub 2013 Oct 29.	Ikke studie
29	Parra Lopez R, Nemes L, Jimenez-Yuste V, Rusen L, Cid AR, Charnigo RJ, Baumann JA, Smith L, Korth-Bradley JM, Rendo P. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. <i>Thromb Haemost.</i> 2015 Oct;114(4):676-84. doi: 10.1160/TH14-09-0760. Epub 2015 Aug 13.	Abstrakt
30	Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. <i>Haemophilia.</i> 2014 Jul;20(4):527-34. doi: 10.1111/hae.12371. Epub 2014 Jan 29.	Ikke studie
31	Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mäkipernaa A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A, van den Berg HM; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Jan 17;368(3):231-9. doi: 10.1056/NEJMoa1208024.	Andet (indgår i RADS)
32	Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, Rageliene L, Carboni E, Laguna P, Dobaczewski G, Seremetis S, Lindblom A, Santagostino E. Results from a large multinational clinical trial (guardian TM 3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. <i>Haemophilia.</i> 2013 Sep;19(5):698-705. doi: 10.1111/hae.12165. Epub 2013 May 8.	Forkert intervention (er vurderet i RADS)
33	Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. Results from a large multinational clinical trial (guardian TM 1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. <i>Haemophilia.</i> 2013 Sep;19(5):691-7. doi: 10.1111/hae.12159. Epub 2013 May 7.	Forkert intervention (er vurderet i RADS)
34	Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Ghinea M, Uscatescu V, Rescia V, Hong W. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). <i>J Thromb Haemost.</i> 2013 Jun;11(6):1119-27. doi: 10.1111/jth.12202.	Forkert komparator

35	Xi M1, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. <i>J Thromb Haemost.</i> 2013 Sep;11(9):1655-62. doi: 10.1111/jth.12335.	Andet (indgår i RADS)
36	Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. <i>Blood.</i> 2012 Jul 26;120(4):720-7. doi: 10.1182/blood-2012-03-378927. Epub 2012 Jun 12.	Ikke studie
37	Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I, Maas Enriquez M, Schwartz L, Ingerslev J; LipLong Study Investigators. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. <i>Thromb Haemost.</i> 2012 Nov;108(5):913-22. doi: 10.1160/TH12-03-0188. Epub 2012 Sep 26.	Forkert intervention
38	Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. <i>J Thromb Haemost.</i> 2012 Mar;10(3):359-67. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04611.x.	Forkert intervention (er vurderet i RADS)
39	Bacon CL, Singleton E, Brady B, White B, Nolan B, Gilmore RM, Ryan C, Keohane C, Jenkins PV, O'Donnell JS. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE®). <i>Haemophilia.</i> 2011 May;17(3):407-11. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02430.x. Epub 2011 Mar 8.	Andet (indgår i RADS)
40	Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). <i>J Thromb Haemost.</i> 2011 Apr;9(4):700-10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x.	Forkert intervention
41	Vdovin, V V; Andreeva, T A; Chernova, T A; Perina, F G; Shiller, E E M; et al. Prophylaxis with Once, Twice or Three-Times Weekly Dosing of rFVIII-FS Prevents Joint Bleeds in a Previously Treated Pediatric Population with Moderate/Severe Hemophilia A <i>The Journal of Coagulation Disorders; Middlesex Vol. 3, Iss. 1, (2011): 1-8.</i>	Forkert intervention
42	Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. <i>J Thromb Haemost.</i> 2010 Jan;8(1):83-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03650.x. Epub 2009 Oct 11.	Forkert intervention
43	Vidovic N, Musso R, Klamroth R, Enriquez MM, Achilles K. Post-marketing surveillance study of KOGENATE Bayer with Bio-Set in patients with haemophilia A: evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. <i>Haemophilia.</i> 2010 Jan;16(1):66-71. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02113.x. Epub 2009 Oct 29.	Forkert intervention

44	Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, Oldenburg J, Spotts G, Steinitz-Trost K, Gringeri A. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in Haemophilia A outcome Database) study. <i>Haemophilia</i> . 2018 Jan;24(1):85-96. doi: 10.1111/hae.13361. Epub 2017 Oct 17.	Forkert intervention
45	Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, Knaub S, Bichler J, Jansen M, Dzhunova I, Liesner RJ. Long-term tolerability, immunogenicity and efficacy of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in children with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2018 Jul;24(4):595-603. doi: 10.1111/hae.13460. Epub 2018 Mar 26.	Forkert intervention (er vurderet i RADS)
46	Lentz SR, Janic D, Kavakli K, Miljic P, Oldenburg J, C Ozelo M, Santagostino E, Suzuki T, Zupancic Šalek S, Korsholm L, Matytsina I, Tiede A. Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 extension trial. <i>Haemophilia</i> . 2018 Nov;24(6):e391-e394. doi: 10.1111/hae.13617. Epub 2018 Nov 6.	Forkert intervention (er vurderet i RADS)
47	Rusen L, Kavakli K, Korth-Bradley J, Huard F, Rendo P, Fuiman J, Baumann JA, Smith L, Alvey C, Rupon J. Clinical experience with moroctocog alfa (AF-CC) in younger paediatric patients with severe haemophilia A: Two open-label studies. <i>Haemophilia</i> . 2018 Jul;24(4):604-610. doi: 10.1111/hae.13466. Epub 2018 Mar 26.	Forkert intervention (er vurderet i RADS)
48	Schwartz CE, Powell VE, Su J, Zhang J, Eldar-Lissai A. The impact of extended half-life versus conventional factor product on hemophilia caregiver burden. <i>Qual Life Res</i> . 2018 May;27(5):1335-1345. doi: 10.1007/s11136-018-1792-9. Epub 2018 Feb 1.	Forkert effektmål
49	Messori A, Peyvandi F, Mengato D, Mannucci PM. Incidence of low-titre factor VIII inhibitors in patients with haemophilia A: meta-analysis of observational studies. <i>Haemophilia</i> . 2017 Mar;23(2):e87-e92. doi: 10.1111/hae.13193. Epub 2017 Feb 20.	Forkert intervention
50	Rota M, Cortesi PA, Steinitz-Trost KN, Reininger AJ, Gringeri A, Mantovani LG. Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> . 2017 Dec;28(8):627-637. doi: 10.1097/MBC.0000000000000647.	Andet
51	Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2016 Jan;22(1):72-80. doi: 10.1111/hae.12766. Epub 2015 Jul 27.	Forkert intervention (langtidsdata for lægemiddel vurderet i RADS)

Inklusion af studier fra Medicinrådets vurderingsrapporter for emicizumab

1	Mahlangu J, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Aug 30;379(9):811-822.	4
2	Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. <i>The New England journal of medicine</i> . 2017;377(9):809-18.	7

3	Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. <i>The New England journal of medicine</i> . 2011;365(18):1684-92	7
4	Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. <i>Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia</i> . 2013;19(5):736-43.	7
5	Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. <i>Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia</i> . 2014;20(1):65-72.	7
6	Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong Y, et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study. <i>Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia</i> . 2014;20(5):644-50	7

13 Bilag 3: Studiekarakteristika

3.1 Studiekarakteristika for patienter med hæmofili A (uden inhibitor)

Studie af damoctocog alfa

PROTECT-VIII er et ublindt delvist randomiseret studie med fire behandlingsarme. Inden randomiseringen gennemførte 114 patienter en 10-ugers indledende behandlingsfase med damoctocog alfa pegol 25 IE/kg to gange om ugen. 97 patienter med 0-1 blødninger i denne fase blev selekteret til den randomiserede del af studiet. 13 patienter med 2 eller flere blødninger blev ekskluderet og fulgt i en separat behandlingsarm. De sidste 4 patienter udgik af studiet. 86¹ af de 97 patienter med 0-1 blødning blev randomiseret 1:1 til behandling med damoctocog alfa pegol 45-60 IE/kg hver 5. dag eller 60 IE/kg hver 7. dag. I sidstnævnte gruppe overgik 25 % af patienterne til et dosisregime med et kortere dosisinterval pga. utilstrækkelig blødningskontrol ved ugentlig dosering. Det primære effektmål var årlig blødningsrate (ABR). Sekundære effektmål af relevans for vurderingen var inhibitor (neutraliserende antistoffer, som gør FVIII-præparater uvirksomme), livskvalitet og forbrug af faktorpræparat (IE/kg per infusion og per år) [8].

Studie af rurioctocog alfa pegol

PROLONG-ATE var et ikke-randomiseret ublindt studie, hvor 121 patienter blev allokeret til profylakse med rurioctocog alfa pegol. Det primære effektmål var ABR. Sekundære effektmål af relevans var bivirkninger og livskvalitet [11].

Studie af efmoroctocog alfa

A-LONG var et ublindt studie, hvor patienter blev allokeret til efmoroctocog alfa som enten individuel profylakse hver 3.-5. dag (n = 118) eller randomiseret til fast profylakse én gang ugentlig (65 IE/kg) (n = 25) eller behandling ved behov (on-demand). De primære endepunkter var forskel i ABR ift. on-demandbehandling, FVIII-aktivitet, inhibitor samt uønskede hændelser [14].

Studie af turoctocog alfa pegol

Pathfinder var et ublindt studie med i alt 186 patienter, hvoraf de 175 blev allokeret til profylakse med turoctocog alfa pegol 50 IE/kg hver 4. dag. De sidste 12 patienter blev allokeret til on-demandbehandling. De primære endepunkter var ABR og inhibitor. Sekundære endepunkter var hæmostatisk effekt for behandlede blødninger [7].

Studier af lonoctocog alfa

Studiet af Malangu et al 2016 var et ublindt studie med i alt 175 patienter. Heraf blev 146 patienter allokeret til følgende dosisregimer af profylaktisk behandling under hensyntagen til patientens tidligere dosisregime (investigatorvurdering): 20-40 IE/kg hver 2. dag (n = 9); 20-50 IE/kg 2-3 gange om ugen (n = 126); andet regime (n = 11). 27 patienter blev allokeret til on-demandbehandling. De primære endepunkter var ABR for

¹ De sidste 11 patienter blev fulgt i en separat behandlingsarm, da der ikke var plads til flere i den randomiserede del af studiet.

spontane blødninger og inhibitor. ABR for alle blødninger og hæmostatisk effekt var sekundære effektmål [10].

Studiet af Stasyshyn al. 2017 var et ublindat studie med i alt 84 børn under 12 år, hvoraf 81 blev allokeret til profylakse med 15-50 IE/kg hver 2. dag (n = 3), 2-3 gange om ugen (n = 58) eller andet regime (n = 10) under hensyntagen til patientens tidligere dosisregime (investigatorvurdering). ABR og inhibitor indgik som effektmål [9].

Studie af octocog alfa

Der er fundet to studier af octocog alfa (Kovaltry) hos patienter ≥ 12 år (LEOPOLD I og II) [32,33]. Da kun LEOPOLD I inkluderer patienter i tidligere profylakse, vil kun data fra dette studie indgå i den narrative sammenligning.

LEOPOLD I er et randomiseret, ublindat 1/3-studie. Studiet er inddelt i tre dele, hvor del A er et farmakokinetikstudie, hvor patienterne modtog octocog alfa og et rekombinant FVIII-præparat. Del B belyser effekt og sikkerhed af octocog alfa. Patienterne i del B blev randomiseret til octocog alfa (n = 63) i 12 måneder. Del C omfatter effekt og sikkerhed i forbindelse med større kirurgiske indgreb. Patienter, som ikke var randomiserede til del A eller B men havde et planlagt større kirurgisk indgreb, blev allokeret til del C. I del B var studiets primære endepunkt ABR (alle blødninger) 6 og 12 måneder efter randomisering. Sekundære endepunkter omfattede bl.a. livskvalitet. Studiets del B anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 1 [32].

Studier af emicizumab

HAVEN III [31] er et randomiseret, ublindat studie. Patienter i tidligere on-demandbehandling blev randomiseret til et af tre behandlingsregimer: arm A: emicizumab 1 gang om ugen (n = 36), arm B: emicizumab 2 gange om ugen (n = 35) eller arm C: ingen profylakse (n = 18). Patienter, som tidligere havde været i profylakse med et FVIII-præparat, blev allokeret til behandling med emicizumab 1 gang om ugen (arm D) (n = 63). Studiets primære endepunkt var ABR for behandlede blødninger med minimum 24 ugers opfølgning. Sekundære endepunkter i studiet var ABR for alle blødninger, livskvalitet, tromboemboliske hændelser samt behandlingsophør pga. bivirkninger. Data for behandlingsarm D anvendes i den narrative sammenligning til at besvare det kliniske spørgsmål.

Tabel 1 viser studiekaraktistika for behandlingsarmene i de otte studier, som anvendes til at besvare klinisk spørgsmål for patienter med hæmofili A (uden inhibitor).

3.2 Studier af patienter med hæmofili A med inhibitor mod FVIII

Studier af emicizumab

HAVEN I er et ublindat studie, hvor patienter med hæmofili A og inhibitor blev allokeret til en af fire behandlingsarme (A, B, C, D). Patienter, der inden studiet var i on-demandbehandling med bypassing agents, blev randomiseret til profylakse med emicizumab (arm A) eller ingen profylakse (arm B). Patienter, der inden studiet var i profylakse med *bypassing agents*, blev allokeret til profylakse med emicizumab (arm C). Arm D rummer syv patienter, som ikke nåede at blive inkluderet i en af de andre behandlingsarme, og har meget kort opfølgningstid. Derfor er den ikke relevant for det kliniske spørgsmål. Kun profylaksearmene (arm A n = 35 og C n = 49) er relevante for besvarelse af det kliniske spørgsmål. Studiets primære effektmål var forskel i raten af behandlede blødninger mellem arm A og B. Sekundære effektmål var alle blødninger

(behandlede og ikke-behandlede) og livskvalitet målt med forskellige instrumenter. Blødninger opstået under profylakse med emicizumab blev behandlet med FVIIa eller APCC [36].

HAVEN II er et upubliceret, ukontrolleret studie af emicizumab hos børn med hæmofili A og højt titret inhibitor (≥ 5 BU). Der foreligger aktuelt upublicerede data fra en interimanalyse foretaget ved 9 ugers behandling for 20 patienter [13]. EPAR'en rapporterer data for 23 af i alt 60 inkluderede patienter under 12 år, som har været behandlet i mindst 12 uger, hvorfor der fremadrettet i rapporten refereres til denne [35]. Studiets primære effektmål var "antal (behandlede) blødninger over tid". Sekundære effektmål var alle blødninger og livskvalitet, der for børn i alderen 8-17 år blev målt som selvrapporeret HRQoL.

Studier af APCC

PRO-FEIBA er et ublindt, randomiseret cross-over-studie af effekten af APCC til forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A og inhibitor. 34 patienter blev randomiseret 1:1 til 6 måneders profylakse eller 6 måneders on-demand behandling med APCC efterfulgt af en udvaskningsperiode på 3 måneder, hvorefter patienterne krydsede over til den modsatte behandlingsarm. Måldosis i profylaksearmen var $85 \text{ IE/kg} \pm 15 \%$ tre gange ugentlig, hvilket i praksis vurderes at være på niveau med den i protokollen præspecificerede dosis på 100 IE/kg hver 2. dag, da dosis afrundes til nærmeste hele vial og justeres efter hæmostatisk effekt. Det primære effektmål var forskel i blødninger mellem profylakse og on-demandbehandling for patienter, som fuldførte begge behandlingsperioder. Sekundære effektmål var bl.a. bivirkninger og livskvalitet [37,40].

FEIBA NF er et ublindt RCT, hvor patienter i alderen 4-65 år med hæmofili A eller B og højt titret inhibitor blev randomiseret til profylakse eller on-demandbehandling med APCC. Kun profylaksearmen er relevant for det kliniske spørgsmål. Her indgik 17 patienter, hvoraf 1 patient havde hæmofili B. Patienterne i profylaksearmen blev behandlet med $85 \text{ IE/kg} \pm 15 \%$ hver 2. dag, hvilket i praksis vurderes at være på niveau med den i protokollen præspecificerede dosis på 100 IE/kg hver 2. dag, da dosis afrundes til nærmeste hele vial og justeres efter hæmostatisk effekt. Det primære effektmål var forskel i ABR imellem profylakse og on-demandbehandling. Sekundære effektmål var bl.a. sikkerhed og tolerabilitet samt livskvalitet [38].

Tabel 2 viser studiekarakteristika for behandlingsarmene i de fire studier, som anvendes til at besvare klinisk spørgsmål for patienter med hæmofili A uden inhibitor.

Tabel 3.1: Studiekarakteristika af studier af patienter med hæmofili A uden inhibitor

	Damoctocog alfa pegol (Jivi)	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Efmoroctocog alfa (Elocta)	Turoctocog alfa pegol (Esperoct)	Lonoctocog alfa (Afstyla)	Lonoctocog alfa (Afstyla)	Emicizumab (Hemlibra)	Octocog alfa (Kovaltry)
Studie	PROTECT-VIII [8]	PROLONG-ATE [11]	A-LONG [14]	Pathfinder [7]	Stasyshyn 2017 [9]	Malangu 2016 [10]	HAVEN 3 (Arm D) [31]	LEOPOLD I (Del B) [32]
Design	Delvist randomiseret	Ukontrolleret	Delvist randomiseret	Ukontrolleret	Ukontrolleret	Ukontrolleret	Delvist randomiseret	Delvist randomiseret
Studielande	Belgien, Canada, Colombia, Danmark, Frankrig, Holland, Israel, Italien, Japan, Norge, Polen, Singapore, Sydkorea, Taiwan, Tyskland, Tyrkiet, UK, USA, Østrig	Australien, Bulgarien, England, Holland, Israel, Japan, Litauen, Malaysia, Polen, Rumænien, Spanien, Tjekkiet, Tyskland, Schweiz, Sverige, Sydkorea, Taiwan, Ukraine, USA, Østrig	Australien, Belgien, Brasilien, Canada, England, Frankrig, Hong Kong, Indien, Israel, Italien, Japan, New Zealand, Schweiz, Spanien, Sydafrika, Sverige, Tyskland, USA, Østrig	Australien, Brasilien, Bulgarien, Danmark, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Israel, Italien, Japan, Korea, Malaysia, Holland, Norge, Puerto Rico, Rusland, Spanien, Sverige, Schweiz, Taiwan, Tyrkiet, England, USA.	Australien, Østrig, Frankrig, Georgien, Tyskland, Italien, Libanon, Malaysia, Holland, Filippinerne, Polen, Rumænien, Spanien, Schweiz, Thailand, Tyrkiet, Ukraine, USA	Australien, Østrig, Canada, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn, Libanon, Malaysia, Holland, Filippinerne, Polen, Rumænien, Rusland, Sydafrika, Spanien, Ukraine, England, USA.	Australien, Costa Rica, Frankrig, Tyskland, Irland, Italien, Japan, Korea, Polen, Sydafrika, Spanien, Taiwan, England, USA.	USA, Argentina, Østrig, Kroatien, Danmark, Tyskland, Hong Kong, Indien, Indonesien, Israel, Italien, Norge, Pakistan, Polen, Serbien, Sydafrika, Spanien, Sverige, Taiwan, Thailand, Tyrkiet, England.
Opfølgningstid	36 uger (10 + 26 uger)	6 mdr. (min. 25 uger)	Op til 67 uger	76 uger	5,6 måneder	8,5 måneder	6 måneder	12 måneder
Planlagt dosering	45-60 IE/kg hver 5. dag ¹	45 ± 5 IE/kg 2 x ugentlig ²	25-65 IE/kg hver 3-5 dag ³	50 IE/kg hver 4. dag ⁴	15-50 IE/kg hver 2.dag eller 2-3 gang/uge	20-40 IE/kg hver 2.dag eller 20-50 IE/kg eller andet regime	1,5 mg/kg/uge ⁵	20-50 IE/kg 2-3 gange/uge

¹ Alle patienter startede med 45 IE/kg med mulighed for dosisøgning til 60 IE/kg og/eller skift til hyppigere dosering. 16 % fik øget deres dosis i studiet.

² Dosis blev øget til 60 IE/kg, hvis patienten oplevede ≥ 2 spontane blødningsepisoder i samme led i løbet af to måneder eller ≥ 1 spontan blødningsepisode i et ikke-target joint over to måneder, eller hvis der blev målt en dalværdi < 1 %.

³ Dosis blev justeret individuelt med henblik på at opnå en dalværdi på 1-3 % eller højere. Hvis patienten oplevede 2 spontane blødninger over en 8-ugers periode, kunne dosis øges og/eller interval forkortes.

⁴ Det var muligt, efter investigators vurdering, at skifte fra dosering hver 4. dag til dosering 2 gange om ugen (dvs. hver 3.-4. dag). 5,7 % af patienterne skiftede til dette dosisregime.

⁵ De første 4 uger: 3 mg/kg/uge.

Tabel 3.2: Studiekarakteristika for studier af patienter med hæmofili A og inhibitor

Studie	Emicizumab (Hemlibra)			APCC (Feiba)	
	HAVEN I (A) [36]	HAVEN I (C) [36]	HAVEN II [35]	PRO-FEIBA [37]	FEIBA-NF [38]
Design	Delvis RCT§	Ukontrolleret	Ukontrolleret	RCT cross-over	RCT§
Stuelande	Australien, Costa Rica, Frankrig, Tyskland, Italien, Japan, Korea, New Zealand, Polen, Sydafrika, Spanien, Taiwan, UK, USA	Australien, Costa Rica, Frankrig, Tyskland, Italien, Japan, Korea, New Zealand, Polen, Sydafrika, Spanien, Taiwan, UK, USA	Costa Rica, Frankrig, Tyskland, Italien, Japan, Sydafrika, Spanien, Tyrkiet, UK, USA	USA	Brasilien, Bulgarien, Kroatien, Japan, New Zealand, Polen, Rumænien, Rusland, Ukraine, USA
Opfølgningstid (planlagt)	6 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	12 mdr. ⁱ
Median opfølgningstid	31 uger ^g	20 uger ^g	12,1 uger ^h	Ikke angivet	Ikke angivet
Gns. opfølgningstid	30,71 uger	22,44 uger	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

§ Randomiseringen er ikke relevant ift. det kliniske spørgsmål. Kun karakteristika for profylaksearmen er angivet.

14 Bilag 4: Baselinekarakteristika

4.1 Patienter med hæmofili A (uden inhibitor)

Inklusionskriterier i alle studier var tidligere behandlede patienter (PTP) (≥ 150 behandlingsdage) med svær hæmofili A i alderen 12-65 år. Eksklusionskriterier i alle studier var tidligere forekomst af inhibitor (neutraliserende antistoffer mod FVIII-præparatet). Tabel 3 giver en oversigt over baselinekarakteristika for de behandlingsarme, som fagudvalget har valgt at sammenligne.

4.2 Patienter med hæmofili A og inhibitor mod FVIII

Inklusionskriterier i alle studier var patienter med højtiteret inhibitor. Patienterne måtte ikke være i igangværende ITI-behandling. Risiko for eller erkendt tromboembolisk sygdom var eksklusionskriterium i alle studier med undtagelse af Pro-FEIBA-studiet. Tabel 4 giver en oversigt over baselinekarakteristika for de behandlingsarme, som fagudvalget har valgt at sammenligne.

Tabel 4.1: Baselinekarakteristika af studier af patienter med hæmofili A uden inhibitor

	Damoctocog alfa pegol (Jivi)	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Efmoroctocog alfa (Elocta)	Turoctocog alfa pegol (Esperoct)	Lonoctocog alfa (Afstyla)	Lonoctocog alfa (Afstyla)	Emicizumab (Hemlibra)	Octocog alfa (Kovaltry)
Studie	PROTECT-VIII [8]	PROLONG-ATE [11]	A-LONG [14]	Pathfinder [7]	Stasyshyn 2017 [9]	Malangu 2016 [10]	HAVEN 3 (Arm D) [31]	LEOPOLD I (Del B) [32]
Antal patienter	43	121	118	175	81	146	63	62
Alder, år								
Median (range)	IA	28 (12-58)	29 (12-65)	IA	7 (1-11)	28 (12-58)	36 (13-68)	30 (12-21)
Mean (SD)	Mean 33,7 (+- 13,0)	IA	IA	30,6 (12,5)	IA	IA	IA	IA
Svær hæmofili A	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Vægt, kg								
Median (range)	IA	73 (39,5-137,5)	71,6 (42-127,4)	IA	IA	IA	IA	77,4 (39-121)
Mean (SD)	BMI 24,8 (+- 5,1)	IA	IA	75 (14,4)	25 (10-87,5)	74 (17,3)		
> 1 target joint, n (%)	28 (65 %)	78 (65 %)	118 (100 %)	IA	IA	118 (100 %)	18 (69,2 %)	IA
Behandling forud for inklusion, n (%)								
Profylakse	34 (79 %)	99 (82.5 %)	87 (73.7 %)	149 (85,1 %)	IA	48 (40 %)²	63 (100 %)	50 (80,6 %)
On-demand	9 (21 %)	21 (17.5 %)	31 (26.3 %)	26 (14,9 %)	IA	73 (60 %)²	0	12 (19,4 %)
Median antal blødninger 12 mdr. forud for studiet:								
Tidl. profylaktisk	3 (IQR 2; 10)¹	IA	6,0 (IQR 2; 15)	2,0 (IQR 1; 8)	74 %	IA	IA³	(range) 4 (0-40)
Tidl. on-demand	IA¹	IA	27,0 (IQR 17; 41)	19,5 (10,5; 48)	26 %	IA	IA³	36 (0-55)

¹ Samlet for alle patienter: 4,5 (range 0-69) 12 måneder forud for studiet. I den 10-ugers indledende behandlingsfase var median ABR 0,0 (IQR 0; 0).

² Baseret på oplysninger for de 121 af i alt 146 patienter, hvor oplysninger om tidligere behandling var tilgængelige. Der er dermed en usikkerhed på +- 25 patienter (17 %).

³ Patienter med > 9 blødninger 6 måneder forud for studiet er oplyst til 53 (84,1 %).

Tabel 4.2: Baselinekarakteristik af studier af patienter med hæmofili A og inhibitor

Studie	Emicizumab (Hemlibra)			APCC (Feiba)	
	HAVEN I (A)	HAVEN I (C)	HAVEN II	PRO-FEIBA	FEIBA-NF
Referencer	Oldenburg 2017 [36]	Oldenburg 2017 [36]	EPAR [35]	Leissingen 2011 [37]	Antunes 2014 [38]
Antal patienter inkluderet	35	49	20 ^b	34	17 ^c
Alder:					
Median (range)	38 (12-68)	17 (12-75)	8,5 (3-12)	29 (3-68)	22 (13-33)
< 18 år (%)	4 (11 %)	26 (53 %)	20 (100 %)	≈16 (47 %) ^d	≈ 8 (47 %) ^e
< 12 år (%)	-	-	19 (95 %)	6 (18 %)	3 (18 %)
Hæmofiligrad:					
Mild	2 (6 %)	1 (2 %)	0	0	0
Moderat	2 (6 %)	1 (2 %)	1 (5 %)	0	1 (6 %)
Svær	31 (89 %)	47 (96 %)	19 (95 %)	100 % ^f	16 (94 %)
<u>Behandling for inklusion</u>					
On-demand	35 (100 %)	0	2 (10 %)	34 (100 %) ^f	17 (100 %) ^f
Profylakse	0	49 (100 %)	18 (90 %)	0	0
<u>ABR 24 uger før inklusion</u>					
• Median ABR (range)	Ikke angivet	Ikke angivet	6,0 (0-35)		
• ≥ 9 blødninger	24 (69 %)	26 (53 %)	Ikke angivet		
Tidligere forsøgt ITI-behandlet	14 (40 %)	33 (%)	17 (85 %)	Ikke angivet	Ikke angivet
Opfølgningstid (planlagt)	6 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	12 mdr. ⁱ
Median opfølgningstid	31 uger ^g	20 uger ^g	12,1 uger ^h	Ikke angivet	Ikke angivet
Gns. opfølgningstid	30,71 uger	22,44 uger	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

a. Randomiseringen er ikke relevant ift. det kliniske spørgsmål. Kun karakteristika for profylaksearmen er angivet.

b. Studiet omfattede 60 patienter. Baselinekarakteristika er angivet for 20 af de 23 patienter, som indgik i interimanalysen [14].

c. 1 patient i FEIBA-NF-studiet havde hæmofili B [9].

d. 6 patienter i PRO-FEIBA-studiet var under 12 år. 10 var under 21 år.

e. 3 patienter i FEIBA-NF-studiet var under 12 år. 5 var under 16 år.

f. Baseret på studierne in- og eksklusionskriterier.

g. Ifølge EPAR [14].

h. For interimanalysen (ifølge ansøgningen).

i. +/- 14 dage.

15 Bilag 5: Lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser

Tabel 5.1: Oversigt over fremstillingsdetaljer

Lægemiddel	Indhold	Producent	Fremstilling	Oprensning og virusinaktivering
Rekombinante FVIII-præparater				
Advate	Octocog alfa	Baxalta	CHO-celler	Immunoaffinitets-kromatografi, opløsningsmiddel
Kovaltry	Octocog alfa	Bayer	BHK-celler	Opløsningsmiddel, nanofiltrering
NovoEight	Turoctocog alfa	Novo Nordisk	CHO-celler	Immunoaffinitets-kromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltrering (20 nm filter)
Refacto AF	Moroctocog alfa	Pfizer	CHO-celler	Opløsningsmiddel, nanofiltrering
Nuwiq	Simoctocog alfa	Octapharma	HEK-celler	Size-exclusion kromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltrering
Elocta	Efmoroctocog alfa	SOBI	HEK-celler	Affinitetskromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltrering (15 nm filter)
Adynovi	Rurioctocog alfa pegol	Shire	CHO-celler	Nej
Jivi	Damoctocog alfa pegol	Bayer	BHK-celler	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)
Esperoct	Turoctocog alfa pegol	Novo Nordisk	CHO-celler	Affinitetskromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltrering (20 nm filter)
Afstyla	Lonoctocog alfa	CSL Behring	CHO-celler	Kromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltrering
Andre				
Hemlibra	Emicizumab	Roche	CHO-celler	Nanofiltration (20 nm filter) og affinitetskromatografi
Feiba	APCC	Baxalta	Batch-kontrolleret overfladeaktivering af protrombin kompleks koncentrat	Nanofiltration (35 nm filter), dampbehandling (60°C i 10 timer, 190 mbar + 80°C i 1 time, 375 mbar) Visse ikke-kapselbærende vira (f.eks. parvovirus), prioner kan teoretisk forekomme trods inaktivering

BHK (Baby Hamster Kidney); CHO (Chinese Hamster Ovary); HEK (Human Embryonic Kidney).

Tabel 5.2: Produktstyrker og –holdbarhed (ifølge oplysninger fra produktresuméerne)

	Styrke							Holdbarhed		
	250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	2500 IE	3000 IE	I køleskab 2–8°C	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
Faktor VIII-præparater										
Advate	x	x	x	x	x		x	24 mdr.	6 mdr. ≤ 25°C	3 timer ≤ 25°C
Kovaltry	x	x	x		x		x	36 mdr.	6 mdr. ≤ 25°C	3 timer stuetemp.
NovoEight	x	x	x	x	x		x	30 mdr.	9 mdr. ≤ 30°C	4 timer ≤ 30°C 24 timer (2–8°C)
ReFacto AF	x	x	x		x		x	36 mdr.	3 mdr. ≤ 25°C	3 timer ≤ 25°C
Nuwiq	x	x	x		x			24 mdr.	1 mdr. ≤ 25°C	24 timer stuetemp.
Elocta	x	x	x	x	x		x	36 mdr.	6 mdr. ≤ 30°C	6 timer ≤ 30°C
Adynovi		x	x		x			24 mdr.	3 mdr. ≤ 30°C	3 timer
Jivi	x	x	x		x		x	24 mdr.	6 mdr. ≤ 25°C	3 timer
Esperoct		x	x	x	x		x	30 mdr.	12 mdr. ≤ 30°C	4 timer stuetemp. 24 timer (2–8°C)
Afstyla	x	x	x	x	x	x	x	36 mdr.	3 mdr. ≤ 25°C	48 timer stuetemp. (< 25°C)

* Inden for den samlede opbevaringstid kan nogle produkter opbevares ved stuetemperatur i en begrænset periode. Når først produktet er blevet fjernet fra køleskabet, må det ikke sættes tilbage i køleskabet. I dette tilfælde udløber produktet med udgangen af de måneder, produktet kan opbevares uden for køleskab eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

** Produkterne bør anvendes straks men er påvist kemisk og fysisk stabile efter rekonstitution i anførte antal timer, se nærmere detaljer i SPC.

*** Under brug 24 timer ved 30°C i PVC-poser til kontinuerlig infusion.

Emicizumab

Emicizumab skal opbevares i køleskab (2-8 grader). Holdbarheden af uåbnede hætteglas er her 24 måneder. Holdbarheden af uåbnede hætteglas ved stuetemperatur er 7 dage. Efter overførsel fra hætteglas til injektionssprøjte skal lægemidlet anvendes umiddelbart, da det ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Emicizumab er tilgængeligt i hætteglas i styrkerne 30 mg/ml (indeholder 1 ml svarende til en dosis på 30 mg) og 150 mg/ml (forefindes i 0,4, 0,7 og 1 ml svarende til doser på 60, 105 og 150 mg). De tilgængelige styrker modsvare en kropsvægt på 20, 40, 70 og 100 kg. De to styrker (30 mg/ml og 150 mg/ml) må af patientsikkerhedsmæssige årsager ikke kombineres, når det totale volumen gives. Det fremgår af produktresuméet, at man skal vælge passende dosering og volumen blandt de forskellige styrker. Hver injektion må ikke overstige et volumen på 2 ml.

Tabel 5.3: Analysemetoder til potensbestemmelse

Pro- dukt	Indholdsstof	FVIII potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Advate	FVIII Fuld-længde	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Nej
Adynovi	FVIII Fuld-længde	Kromotigrafi eller One-stage clotting assay	Nej
Kovaltry	FVIII Fuld-længde	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Nej
Novo-Eight	FVIII B-domæne trunkeret	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Nej
ReFacto AF	FVIII B-domæne fjernet	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Ja
Nuwiq	FVIII B-domæne slettet	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Nej
Elocta	FVIII B-domæne slettet	Europæisk Farmakopé Kromogent assay mod en produktspecifik (in-house) standard, som er kalibreret mod WHO's FVIII-standard i Internationale Enheder (IU)	Nej
Jivi	Damococog alfa pegol	Kromogensubstrat analyse eller 1-trins koagulationsanalyse med specifikke reagenser	Nej. Dog kan silica-baserede 1-trins-analyser (f.eks. aPTT-SP, STA-PTT) underestimere faktor VIII-aktiviteten af Jivi i plasmaprøver. Nogle reagenser, såsom kaolin-baserede aktivatorer, kan give overestimering.
Esperoct	Turocog alfa pegol	Faktor VIII-aktiviteten for Esperoct kan måles pålideligt ved hjælp af de traditionelle faktor VIII-analyser, 1 trins-koagulationsanalyse og kromogenanalyse (chromogenic assays)	Nej. Dog kan silica-baserede 1-trins-analyser (f.eks. aPTT-SP, STA-PTT) underestimere faktor VIII-aktiviteten af Esperoct i plasmaprøver. Andre reagenser kan give overestimering.
Afstyla	Lonococog alfa	Kromogenanalyse i henhold til Europæisk Farmakopé (IU)	Nej. Ved aPTT-baseret 1-trins-analyse kan FVIII-niveauet dog påvirkes af typen af aPTT-reagens og af den anvendte referencestandard.

Emicizumab

Hos patienter, der er i behandling med emicizumab, skal bestemmelsen af inhibitor udføres med chromogen metode, hvor der anvendes bovine koagulationsfaktorer.

Koagulationsanalyserne kan ikke anvendes til fastsættelse af dosis eller monitorering af emicizumab, men nogle af analyserne vil være påvirkede og kan derved give en indikation af biokemisk behandlingseffekt. I tabellen nedenfor angives hvilke koagulationsanalyser, der henholdsvis påvirkes og ikke påvirkes af emicizumab.

Tabel 5.4 Analysemetoder

Analyser, der påvirkes af emicizumab	Analyser, der ikke påvirkes af emicizumab
Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT)	Trombintid
Aktiveret clotting tid (ACT)	Protrombintid (PP)
Faktor VIII: clot (one-stage)	International Normalised Ratio (INR)
Faktor VIII: chromogen, humane koagulationsfaktorer	Øvrige enkelt-koagulationsfaktorer i det interne koagulationssystem (dvs. udover faktor VIII), der bestemmes med chromogen metode
Øvrige APTT-baserede enkelt-koagulationsfaktorer i det interne koagulationssystem (faktor XII, XI, IX) (one-stage)	Faktor VIII, inhibitor (bethesda); chromogen, bovine koagulationsfaktorer
Faktor VIII, inhibitor (one stage)	ELISA-analyser
Faktor VIII, inhibitor (bethesda); chromogen, humane koagulationsfaktorer	Genetiske analyser

16 Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)

[NCT01736475, PROLOG-ATE](#)

[\(Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A, Konkle et al., 2015\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	There is no information on confounder and therefore there is a potential risk of bias. In a single arm study (prophylactic arm) there is a risk of bias.
Selection of participants into the study	Moderate	The patients were assigned to prophylactic and on-demand group according to their previous treatment, however, maximum of 17 patients could be in the on-demand group, the rest was assigned to prophylaxis. There is a risk of selection bias based on the criteria of assigning.
Classification of interventions	Low	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	Low	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	High	Median ABR only reported for 101 of the 121 patients included in the study. However, only 27/121 subjects from the prophylactic group were evaluated for PK. 126/137 subjects completed the pivotal study.
Measured outcomes		
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	Moderate	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias. The minimally important differences were reached with SF-36 survey. The statistical significance was not reached.
Adverse events	Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	High	Median ABR only reported for 101 of the 121 patients included in the study (Clinicaltrials.gov ID NCT01736475).
Overall bias	Moderate	Concern regarding potential confounding and selection bias for the treatment assignment. Missing patients in PK analysis are a possible source of bias too. The main outcome of interest, annual bleeding

		rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.
--	--	---

Efmoroctocog alfa (Elocta)

[NCT01181128, A-LONG](#)

[\(Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A, Mahlangu et al., 2014\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	It is not possible to assess confounding in a single arm study, and therefore there is a risk of bias.
Selection of participants into the study	Moderate	There is a risk of self-selection bias based on the patients' possibility to enter the prophylactic arm (arm of interest).
Classification of interventions	Low	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	Low	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	Low	117 out of 118 patients were included in analyses.
Measured outcomes		
ABR	Moderate	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
FVIII activity	Low	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	Low	Nothing suggests bias in the selection of reported results. (Clinicaltrials.gov ID NCT01181128).
Overall bias	Moderate	Concern regarding potential confounding and self-selection of patients to the treatment arm. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.

Damoctocog alfa pegol (Jivi)
[NCT01580293 \(PROTECT-VIII\)](#)
[\(Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII, Reding et al., 2016\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	In this multicenter, partially randomized open-label study there is no information on confounder and therefore there is a potential of risk of bias.
Selection of participants into the study	High	<p>The study is partially randomized, but not all patients that were eligible for the randomization were randomized, e.g. because some of the treatment groups were full, or patients with high bleeding tendencies in the run-in period were not eligible for the randomization. Those eligible for randomization were assigned groups based on the system generated by the sponsor.</p> <p>There is a risk of self-selection bias, as patients that were previously treated on-demand were able to choose the arm of study they entered to. It was possible to increase the dosage or change to more frequent dosing for patients with inadequate bleed control.</p> <p>As a result of these challenges with assigning patients to treatment groups, the risk of bias is judged high.</p>
Classification of interventions	Low	The interventions are clearly defined.
Deviations from intended interventions	Moderate	There is a moderate risk of bias due to the challenging treatment-assignments, which influenced the intended interventions.
Missing data	Low	A total of 134 patients were treated in the study, and there is data for 126 of them (94 %).
Measured outcomes		
ABR	Moderate	Bleeding events and administered infusions were recorded by patients using an electronic patient diary, which could have introduced bias. The dose and number of infusions needed to treat bleeds was at the discretion of the investigator and patient.
FVIII activity	Low	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.

Selection of reported results	High	The risk of bias is high due to the treatment arm “every 7 days, remained in arm” as this is reported in the study, but not prespecified in the protocol. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01580293).
Overall bias	High	Moderate concern regarding potential confounding, deviations from the intended interventions and annual bleeding rate. High concern regarding the self-selection of participants into individual treatment arms and the selection of reported results. Overall risk of bias is judged high.

Turoctocog alfa pegol, (Esperoct)

[NCT01480180](#)

[\(Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A, Giangrande et al., 2017\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	Information on confounders is not provided in the article, and therefore the risk of bias is moderate.
Selection of participants into the study	Low	No concern regarding the selection or self-selection of the participants.
Classification of interventions	Low	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	Low	One patient changed treatment regimen from on-demand to prophylaxis at visit 6, which was not planned.
Missing data	Low	One patient changed treatment, and therefore is in the analyses included in both arms. Otherwise no concern.
Measured outcomes		
ABR	Moderate	Selfreported by the patientens which pose a moderate risk of bias.
FVIII activity	Low	No concern. A Nijmegen-modified Bethesda assay with heat inactivation of residual FVIII activity was used for the determination of inhibitors against FVIII.
Adverse events	Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	Low	Nothing suggests bias in the selection of reported results. (Clinicaltrials.gov ID NCT01480180).

Overall bias	Moderate	Overall bias is judged as moderate due to the unclear risk of bias of confounding and selfreported main outcome (ABR).
---------------------	-----------------	---

Lonacog alfa (Afstyla)

rVIII-SingleChain, [NCT01486927](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01486927)

[\(Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A, Mahlangu et al., 2016\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	Information on confounders is not provided in the article, and therefore the risk of bias is unclear.
Selection of participants into the study	High	Participants were assigned to either prophylaxis or on-demand therapy by the investigator and switching therapies was not permitted during the study. The FVIII treatment regimen used prior to enrollment and the patient's bleeding phenotype were taken into account, which could cause selection bias.
Classification of interventions	Low	The dose could be adjusted during the study if necessary. However, the interventions were relatively clearly described/depicted.
Deviations from intended interventions	Unclear	PK was assessed in a subgroup of patients following the initial dose, while it is not cleared if this was planned.
Missing data	Low	Of the 204 patients screened, 175 met study eligibility criteria and were enrolled into the study. In total, 173 patients completed the study.
Measured outcomes		
ABR, AsBR (spontaneous)	Moderate	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
FVIII activity	Low	No concern. Inhibitory antibodies against FVIII were determined using the Nijmegen-modified Bethesda assay.
Hemostatic effect	Moderate	Hemostatic efficacy in bleeding events treated was rated by the investigator on a 4-point rating scale, utilizing information provided by the patient and considering the number of doses needed to control the bleed. As this could be subjective, the risk of bias is judged as moderate.

Adverse events	Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	Low	Even though the study protocol prespecifies over 20 outcome measures (Clinicaltrials.gov ID NCT01486927), all the primary outcomes are reported, and therefore there are no concerns.
Overall bias	High	Overall bias is judged as high due to the moderate risk of bias of confounding and deviations from intended interventions, and high risk of bias due to the selection of participants and moderate risk for the measured outcomes (and their subjectivity).

rVIII-SingleChain, [NCT02093897](#)

[\(Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial, Stasyshyn et al., 2017\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	Information on confounders is not provided in the article, and therefore the risk of bias is unclear.
Selection of participants into the study	High	Patients were assigned to either prophylaxis or on demand therapy by the investigator, switching therapies was not permitted during the study. There is a high risk of selection bias.
Classification of interventions	Moderate	At the investigator's discretion, for prophylaxis treatment, subjects received the treatment drug at a dose of 15 to 50 IU kg every second day or two to three times per week or at a dose and frequency determined by the investigator based on historical FVIII dosing and available PK data. The risk of bias is judged moderate due to the possible subjectivity introduced to the study through investigator's decisions.
Deviations from intended interventions	Low	No concern.
Missing data	Low	82/84 patients completed the study.
Measured outcomes		
ABR, AsBR (spontaneous)	Moderate	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
FVIII activity	Low	No concern. All samples were assessed with the Nijmegen assay in the central laboratory.

Hemostatic effect	Moderate	All bleeding events in the study treated with the treatment drug were rated by the investigator on a 4-point rating scale for hemostatic efficacy, based on his or her clinical judgment and informed by information provided by the patient and documentation available in the eDiary on the number of doses needed to control the bleed. As this could introduce bias into the reported results, the risk of bias is judged as moderate.
Adverse events	Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	Low	Nothing suggests bias in the selection of reported results. (Clinicaltrials.gov ID NCT02093897).
Overall bias	High	Overall bias is judged as high due to the moderate risk of bias of confounding, high risk of bias of selection of participants, and moderate risk of bias due to the classification of interventions and measured outcomes (subjectivity of ABR/AsBR and hemostatic effect).

Octocog alfa (Kovaltry)

Kovaltry, [NCT01029340 \(LEOPOLD I\)](#)

[\(Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial, Saxena et al., 2016\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	There are no confounders stated in the article, and therefore there is potential risk of bias.
Selection of participants into the study	Low	No concerns of bias regarding the selection of participants.
Classification of interventions	Low	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	Low	Nothing suggests that the intervention received deviated from the intended intervention.
Missing data	Low	61 out of 63 patients completed both periods (Part A and Part B), which leads to low risk of bias due to missing data.
Measured outcomes		
ABR	Moderate	The study was open-label, which poses moderate risk of bias. ABR is according the standard practice patient-reported, which might be subjective.

FVIII activity	Low	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	Low	No concerns. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	Moderate	The article mentions subgroup analyses while the study protocol does not. The reporting bias is therefore judged as moderate.
Overall bias	Moderate	Overall risk of bias judged moderate due to the moderate risk of confounding, and moderate risk of bias regarding one of the measured outcomes (ABR) and regarding the reporting bias. The main issues were the open-label design of the study and the subjective nature of the efficacy endpoint measurements, as well as the subgroup analyses which were not mentioned in the original study protocol.

Emicizumab (Hemlibra)

Emicizumab, [NCT02622321](#), HAVEN I

([Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors, Oldenburg et al., 2017](#))

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	The populations in the relevant arms (arm A and arm C) are substantially different from each other in terms of previous treatment, randomization and age. Therefore, in terms of risk for bias for confounding we consider them to be two single arm studies, with a moderate risk of bias due to confounding per definition.
Selection of participants into the study	Low	There is a low risk of bias in the selection of the participants. One patient was enrolled before the trial registration.
Classification of interventions	Low	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	Unclear	The follow-up was different in arm A (at least 24 months) and arm C (less than 24 months), while it is not clear, if this was the intention.
Missing data	Low	All 109 patients were included in analyses.
Measured outcomes		
Patient reported outcomes (ABR, Haem-A-QoL)	Moderate	Annual bleeding rate as well as the quality of life is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.

Adverse events	Low	No concern, even though some of the adverse events are patient-reported. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	Moderate	Post-hoc analyses were conducted, which could have introduced bias into the reported results.
Overall bias	Moderate	Concern regarding potential confounding and the deviations from the planned interventions. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.

Emicizumab, [NCT02795767](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02795767), HAVEN II

(article not posted yet, study info from EPAR: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004406/WC500244745.pdf, p.76-85)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	Moderate	The study is a prospective single arm open-label study, which poses moderate risk of bias due to confounding per definition.
Selection of participants into the study	Moderate	Regarding the selection of participants, there is a moderate risk of bias caused by re-assessing the number of participants after the beginning of the study, and consecutive adding of more patients.
Classification of interventions	Low	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	Unclear	Since there were two amendments of the original protocol, there is a risk of bias. However, as these are not considered to impact the efficacy analyses, even though termed as major protocol deviations, the risk of bias remains unclear.
Missing data	Unclear	There is an unclear risk of bias due to missing data, as only some of the outcomes are reported in EPAR, e.g. ABR was measured for 23 out of 57 patients (those with zero bleeds), and the HRQoL devices were used only by some of the patients.
Measured outcomes		
ABR	Moderate	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
HRQoL (Haem-A-QoL and Adapted Inhib-QoL)	Moderate	Moderate risk of bias, as Haem-A-QoL is reported by pediatric patients, and Adapted Inhib-QoL is reported by their caregivers, which might have introduced bias.

Selection of reported results	Moderate	Additional unplanned analyses were conducted, which could have introduced bias into the reported results.
Overall bias	Moderate	Moderate concern regarding potential confounding and selecting participants. Unclear bias regarding the deviations from intended intervention and missing data. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.

[NCT02847637 \(HAVEN III\)](#)

[\(Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors, Mahlangu et al., 2018\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	• Moderate	There is no information on confounder in the single arm (earlier prophylactic treatment) and therefore there is a potential risk of bias.
Selection of participants into the study	• Moderate	There is a moderate risk of selection bias based on assigning treatments according to the previously received ones.
Classification of interventions	• Low	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	• Low	No concerns of bias.
Missing data	• Low	132 out of 134 patients were included in analyses, which is judged as having low risk of bias.
Measured outcomes		
ABR	• Moderate	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias. Moreover, the study is open-label.
FVIII activity	• Low	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	• Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	• Low	Even though the study protocol lists 26 different outcomes, nothing suggests that there is a risk of reporting bias.
Overall bias	• Moderate	Overall risk of bias judged moderate due to the moderate risk of confounding and selection bias and in measuring outcomes. Moreover, one of the issues was the open-label design of the trial.

APCC (Feiba)

Pro-FEIBA og FEIBA-NF

[\(Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors, Leissinger et al., 2011\)](#)

[\(Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors, Antunes et al., 2014\)](#)

De to RCT af APCC [37,38] indgår i et Cochranereview [Chai-Adisaksopha et al., 2017], hvor risiko for bias er blevet vurderet med Cochrane Risk of Bias Tool.

Randomiseringen i de to studier foregik centralt, hvorfor risiko for selektionsbias er lav. Begge studier var ublindede, og der var ingen information om, hvorvidt assessor af outcome var blindet. Risiko for performance og detection bias vurderes derfor som høj. I Antunes et al. gik hhv. 1 patient fra profylaksearmen og 2 patienter fra on-demandarmen. Alle patienter indgik i ITT-analysen, hvorfor risikoen for ukomplette data (attrition bias) vurderes som lav for dette studie [38]. I Leissinger et al udgik én patient før første dosis blev givet, og 7 personer gennemførte ikke studiet, hvorfor risiko for ukomplette data vurderes som høj for dette studie [37]. Begge studier angiver data for alle primære og sekundære effektmål, hvorfor risikoen for selektiv datarapportering vurderes som lav. Der var ikke andre former for bias i studierne.