

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B

Handelsnavn	Refixia
Generisk navn	Nonacog beta pegol
Firma	Novo Nordisk Scandinavia AB
ATC kode	B02BD04
Virkningsmekanisme	Rekombinant faktor IX præparat (rFIX) med forlænget halveringstid.
Administration/dosis	Administration er intravenøs bolusinjektion. Dosis til profylakse er 40 IE/kg kropsvægt én gang ugentligt.
EMA Indikation	Behandling og profylakse af blødninger hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat).
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter fra 12 år med hæmofili B, som tidligere er behandlet med FIX præparat i profylakse (mere end 50 behandlingsdage).
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer Projektansvarlige (Fagudvalgets sammensætning se bilag 2)	30. august 2017 31. august 2017 4126 1.0 Dorte Glintborg og Madina Saidj

Indhold

1	Baggrund.....	4
1.1	Nuværende behandling.....	4
1.2	Nonacog beta pegol (Refixia)	4
2	Formål.....	5
3	Klinisk spørgsmål: Hvad er den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter (PTP) med hæmofili B fra 12 år og derover i forhold til de aktuelt markedsførte rFIX-produkter med forlænget halveringstid i Danmark?.....	5
3.1	Valg af effektmål.....	6
3.2	Øvrige overvejelser.....	9
4	Litteratursøgning	9
4.1	Databehandling/analyse.....	10
5	Referencer	10
6	Bilag	11

Forkortelser

EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System (system til vurdering af evidens)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
SAE:	Serious Adverse Event dvs. alvorlig bivirkning/hændelse

Fagspecifikke forkortelser og definitioner

ABR:	Annual Bleeding Rate, dvs. antal blødninger registreret i studieperioden omregnet til per år
FIX:	Koagulationsfaktor IX
IE:	Internationale enheder
KIE:	Kilo internationale enheder
PEG:	Polyethylenglycol
PTP:	Previously treated patients, dvs. patienter som tidligere er behandlet med FIX præparater med over 50 behandlingsdage
PUP:	Previously untreated patients, dvs. tidligere ubehandlede patienter. I praksis er tidligere ubehandlede patienter med hæmofili oftest små børn
rFIX:	Rekombinant fremstillet FIX

Protokollen definerer hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af nonacog beta pegol (Refixia) med henblik på generel ibrugtagning til patienter fra 12 år med hæmofili B (medfødt mangel på faktor IX), som tidligere er behandlet med FIX-produkter (PTP). I protokollen defineres de populationer, komparatorer, effektmål og øvrige overvejelser, som virksamheden skal præsentere i den endelige ansøgning. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning for Refixia modtaget 23.06.2017. Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning og vurderingen af den kliniske merværdi af Refixia.

1 Baggrund

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX, som er nødvendig for at stoppe blødninger. Sygdommen klassificeres i forskellige sværhedsgrader, efter hvor stor faktoraktivitet patienten har. Ved mild (faktor IX aktivitet >5-40 % ift. normal) og moderat (faktor IX aktivitet 1-5 %) hæmofili B opstår blødninger primært i forbindelse med traumer og kirurgi, hvorfor diagnosetidspunktet varierer. Svær hæmofili B (faktor IX aktivitet <1 %) diagnosticeres typisk hos drenge omkring etårsalderen som følge af spontane led- og muskelblødninger. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger forårsage svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte [1].

Sygdomsprævalensen er 1/30.000 drenge, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. I 2016 var 102 patienter med hæmofili B registreret på landets to behandlingscentre: 29 patienter var i profylaktisk behandling, mens 73 patienter var i on-demand behandling, hvor medicinen tages ved tegn på opstået blødning [2].

1.1 Nuværende behandling

Behandlingen omfatter infusion af rekombinant koagulationsfaktor IX profylaktisk eller on-demand. Patienter med svær hæmofili tilbydes profylaktisk hjemmebehandling på tidspunktet for eller før den første ledblødning og fortsætter livslangt. Alle hæmofilipatienter er tilknyttet et af de to nationale hæmofilcentre.

Iht. RADS behandlingsvejledning fra 2016 [2] anbefales langtidsvirkende rekombinant FIX (rFIX) til behandling af tidligere behandlede patienter med hæmofili B (PTP, previously treated patients), hvilket skyldes den betydelig længere halveringstid og lavere årlige blødningsrate end ved behandling med standard rFIX.

Aktuelt anvendes eftrenonacog alfa (Alprolix) som førstevalg til minimum 75 % af populationen, som opfylder kriterier for behandlingsskift. Ved behov for særlig høj dalværdi (trough value) foretrækkes albutrepenonacog alfa (Idelvion) dog fremfor Alprolix. Derudover kan der være individuelle patientforhold, som har betydning for valg af behandlingsprodukt. Behandlingsskift sker alene på lægefaglig indikation [2,3].

1.2 Nonacog beta pegol (Refixia)

Refixia er et rekombinant FIX-produkt med forlænget halveringstid. Det aktive stof i Refixia er nonacog beta pegol, som er et rekombinant FIX-molekyle konjugeret kovalent til 40 kDa polyethylenglycol (PEG). Refixia er indiceret til forebyggende og akut behandling af blødning samt til brug i forbindelse med operationer hos unge (12 år og derover) og voksne patienter med hæmofili B [4].

Refixia indgives ved intravenøs bolusinjektion. Profylaktisk dosis hos både børn og voksne er 40 IE/kg én gang ugentligt. Refixia er ikke indiceret til tidligere ubehandlede patienter (PUP, previously untreated patients) eller børn under 12 år, idet sikkerhed og virkning af lægemidlet hos disse ikke er klarlagt.

2 Formål

At vurdere den kliniske merværdi af Refixia til profylaktisk behandling hos patienter (≥ 12 år) med hæmofili B (medfødt mangel på faktor IX), som tidligere er behandlet med FIX-produkter (PTP), sammenlignet med aktuelt markedsførte FIX præparater med forlænget halveringstid med henblik på, om Medicinrådet bør anbefale Refixia til generel ibrugtagning.

3 Klinisk spørgsmål:

Hvad er den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter (PTP) med hæmofili B fra 12 år og derover i forhold til de aktuelt markedsførte rFIX-produkter med forlænget halveringstid i Danmark?

Population

Populationen omfatter:

- Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet profylaktisk med et FIX præparat (PTP).

Populationen omfatter kun PTP og ikke PUP. Fagudvalget finder, at det ikke er relevant at vurdere den kliniske merværdi af Refixia specifikt hos patienter, som aktuelt er i on-demand behandling med et standard FIX præparat. En eventuel fordel ved at skifte patienter i on-demand behandling til et langtidsvirkende præparat vurderes at være lille og skal desuden afvejes imod de mulige risici og ressourcer, der er forbundet med at skifte behandling [2].

Da nogle patienter (iht. RADS-vejledning) kan have behov for en højere dalværdi, vil fagudvalget også vurdere den kliniske merværdi af Refixia specifikt hos:

- Subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi (faktor IX aktivitet $>5\%$).

Intervention

Refixia 40 IE/kg én gang ugentligt. Intravenøs injektion.

Komparator

De to aktuelt markedsførte rFIX-produkter med forlænget halveringstid på det danske marked er anbefalet af RADS som ligeværdige til PTP med behov for behandlingsskift og er derfor begge relevante komparatorer for den samlede patientpopulation. Kun Idelvion er anbefalet til subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi, og Idelvion er derfor den relevante komparator for denne patientgruppe [2,3].

Dosering ved profylakse er ifølge de godkendte produktresuméer for Alprolix (per 24.11.2016) og Idelvion (per 30.5.2017):

- Alprolix: 50 IE/kg ugentligt eller 100 IE/kg hver 10. dag. Intravenøs injektion.
- Idelvion: 35-50 IE/kg ugentligt eller 75 IE/kg hver 10. eller 14. dag. Intravenøs injektion.

På baggrund af de godkendte produktresuméer har fagudvalget valgt at sammenligne en ugentlig dosering af Refixia 40 IE/kg med hhv. Alprolix 50 IE/kg og Idelvion 35 IE/kg per uge. Fagudvalget finder her, at Idelvion 35 IE/kg per uge er den godkendte dosis, der bedst afspejler brugen i dansk klinisk praksis.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i det efterfølgende afsnit.

Derudover finder fagudvalget, at der er en række lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser, som kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer, og som derfor også må tages i betragtning (se afsnit 3.2).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel
For den totale population			
Blødningsrate (median antal blødninger per år, ABR)	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	3 blødninger per år per patient
Inhibitor	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	1-2 hændelser i studiet
Anafylaksi	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	1-2 hændelser i studiet
Tromboemboli	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	1-2 hændelser i studiet
EQ-5D	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	5 point
HAEMO-QOL/HAEMO-A-QOL	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	5 point
For subpopulationen med behov for højere dalværdi			
Dalværdi (trough value)	Vigtig	<i>Surrogat mål for ABR. Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Den gennemsnitlige dalværdi for lægemidlet skal være over 5 % (0,05 KIE/L) #
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid # Her er der ikke tale om en forskel, men at lægemidlet opnår en tærskelværdi			

Tabel 1: Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt placering i de tre kategorier (alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger). De angivne mindste klinisk relevante forskelle er specifikt gældende for den konkrete protokol.

3.1 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Blødningsrate (median ABR)

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili er forebyggelse af både livstruende blødninger og gentagne ledblødninger med deraf følgende ledskader og senere invaliditet ved at sikre et konstant faktor-IX niveau i blodet. Ledskade (hæmofiliartropati) som følge af gentagne ledblødninger udvikles over årtier og er derfor ikke et realistisk effektmål i prospektive kliniske studier. I stedet opgør studierne den mediane ABR, som reflekterer det samlede antal blødninger pr. år herunder både spontane blødninger, ledblødninger og livstruende blødninger.

ABR accepteres af EMA som et surrogatmål for effekten af profylaktisk behandling, men rapporteringen, som i praksis foretages af patienten, kan være forbundet med en vis usikkerhed.

Da der gennemgående er en lav ABR i studier af FIX med forlænget halveringstid, finder fagudvalget, at en forskel i median ABR på 3 er klinisk relevant.

Fagudvalget finder, at ABR skal vurderes på basis af den mediane ABR og ikke den gennemsnitlige ABR, da enkelte patienter med en meget høj ABR vil have stor indflydelse på den gennemsnitlige værdi. Herudover skal ABR opgøres som det samlede antal blødninger.

Inhibitor

Forekomsten af inhibitor reflekterer udvikling af antistoffer mod behandlingen. Ved højt titret inhibitor er faktorproduktet uvirksomt, hvorfor risiko for udvikling af ledskede og invaliditet pga. gentagne ledblødninger er stor. Dertil kommer krævende immuntolerancebehandling med daglig faktorinjektion i gennem måneder til år og i svære tilfælde også immunsupprimerende behandling. Inhibitor forekommer hos ca. 1-2 % af patienter med hæmofili B [2].

Idet forekomsten af inhibitor i en selekteret studiepopulation, hvor bl.a. patienter med tidligere inhibitor er ekskluderet, er ekstrem sjælden ved PTP med hæmofili B (ingen tilfælde rapporteret i tidl. studier med FIX-produkter med forlænget halveringstid), vil ét tilfælde i studier af denne størrelse og varighed derfor vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk.

Fagudvalget finder derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er ét til to tilfælde af inhibitor.

Anafylaksi

Anafylaksi udgør en vigtig bivirkning med risiko for udvikling af nefropati og kan gøre det svært at fortsætte med behandling. Især patienter med faktor IX-inhibitorer kan have øget risiko for anafylaksi ved efterfølgende eksponering for faktor IX. Idet forekomsten af anafylaksi er ekstrem sjælden ved PTP med hæmofili B (ingen tilfælde rapporteret i tidl. studier med FIX-produkter med forlænget halveringstid), vil ét tilfælde i studier af denne størrelse og varighed derfor vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk. Ligesom for inhibitorer finder fagudvalget derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er ét til to tilfælde af anafylaksi.

Vigtige effektmål

Tromboemboli

Der er en potentiel risiko for tromboemboliske episoder efter behandling med FIX-produkter. De rekombinante FIX-produkter er dog sjældent forbundet med sådanne bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at 1-2 tilfælde i den samlede patientgruppe uden kardiovaskulære risikofaktorer vil blive vurderet klinisk relevant.

Livskvalitet

Et studie af hæmofili B patienters livskvalitet indikerer en lille men signifikant forbedring af livskvalitet, når patienten skifter fra behandling med standard faktor IX til behandling med faktor IX med forlænget virkningsvarighed [5].

Den foreløbige ansøgning for Refixia refererer to studier, hvor der er opgjort data for livskvalitet målt med to forskellige redskaber.

1. **EQ-5D** (EuroQoL 5 Dimensions) er et generisk spørgeskema til vurdering af livskvalitet. Det består af 5 spørgsmål om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, som patienten scorer på en visuel analog skala (VAS) fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).

Almindeligvis anses en stigning på 5 point som en lille forbedring, hvorfor fagudvalget finder, at en statistisk signifikant forskel på 5 point er mindste klinisk relevante forskel ift. en af de to relevante komparatorer.

2. **HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL** er et sygdomsspecifikt spørgeskema udviklet i to versioner henholdsvis til børn/unge (4-16 år) og til voksne (+17 år). Det omfatter bl.a. spørgsmål om fysisk helbred, generelt velbefindende, forhold til familie og venner, sport, behandling mv. Patientens score måles på en skala fra 0 (bedst tænkelige helbred) til 100 (værst tænkelige helbred). Fagudvalget finder som for EQ-5D, at en statistisk signifikant forskel på 5 point i den totale score er mindste klinisk relevante forskel ift. en af de to relevante komparatorer.

Dalværdi (specifikt for subpopulationen med behov for høj dalværdi >5 %)

Dalværdi (trough level) reflekterer det laveste koncentrationsniveau af produktet inden næste infusion og er udtryk for lægemidlets tilstrækkelige terapeutiske niveau. Dalværdien kan således anses som en surrogatmarkør for risikoen for blødning, om end der ikke er vist nogen sikker sammenhæng ift. prædiktio af ABR eller senere leds kader.

Dalværdi vurderes som niveauer af faktor IX-aktivitet (KIE/L) målt umiddelbart inden næste dosis (7-10 dage efter dosering) ved steady state. Dalværdi angives som middelniveauet af målingerne. Hos den almindelige patient tilstræber man at holde plasmafaktorniveauet i området over 1 %, hvilket kan opnås med begge de eksisterende rekombinante FIX-præparater med lang halveringstid, hvorfor dalværdi er et mindre vigtigt effektmål hos denne patientgruppe, som derfor ikke vil blive tillagt vægt i den samlede vurdering af nonacog beta pegol.

Der kan dog være patienter, som er i højere risiko for blødning, og hvor man derfor ønsker en højere dalværdi (5 %). Disse patienter vil i dag blive tilbudt behandling med Idelvion fremfor Alprolix, da Idelvion i den anbefalede dosis medfører en dalværdi på 13 % ved ugentlig dosering [6] mod 1-2 % ved Alprolix [7].

Fagudvalget finder, at en 5 %tærskelværdi på dalværdien er klinisk relevant hos patienter med behov for en høj dalværdi.

Dalværdi over 5 % anses ikke i sig selv for klinisk relevant, idet betydningen af højere dalværdi ved langtidsbehandling er ukendt.

Mindre vigtige effektmål

Langtidsbivirkninger af polyethylenglycol (PEG)

Fagudvalget har diskuteret risikoen for langtidsbivirkninger af PEG. Betyrningen skyldes, at metaboliseringsvejen for PEG ikke er klarlagt, og der ikke er erfaring med livslang eksponering. EMA har godkendt anvendelse af Refixia med 40 kDa PEG til patienter fra 12 år og opefter, og fagudvalget følger denne indikation.

Non-inhiberende antistoffer

Forekomsten af non-inhiberende antistoffer rapporteres i studierne. Betydningen af non-inhiberende antistoffer er ukendt. Der er dog ikke fundet korrelation mellem forekomst af antistoffer og bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at dette er et mindre vigtigt effektmål, og det vil ikke blive tillagt vægt i vurderingen.

Alvorlige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger (serious adverse events, SAEs) omfatter enhver alvorlig hændelse, som ikke nødvendigvis er årsagsrelateret til behandlingen. De mest hyppige alvorlige bivirkninger er inhibitordannelse og anafylaksi, som fagudvalget derfor har valgt at vurdere særskilt.

Adhærens

Spørgsmålet vedr. de langtidsvirkende produkters betydning for adhærens har været drøftet i RADS-vejledningen. Konklusionen er, at det endnu er uafklaret, hvilken betydning produkter med længere halveringstid vil have i relation til adhærens. Der er dog almindeligvis konsensus blandt eksperter om, at infusion hver uge eller sjældnere frem for hvert 3.-4. døgn reducerer behandlingsbyrden for den enkelte patient væsentligt, hvilket teoretisk kan bidrage til at bedre både adhærens til behandlingen samt livskvalitet.

Det er desuden muligt, at patienter, der i dag kun behandles on-demand grundet manglende mulighed for at leve op til hyppige doseringsintervaller, i fremtiden vil kunne overgå til profylaktisk behandling med præparater med forlænget halveringstid. Dette vil potentielt kunne reducere antallet af blødningsepisoder, forbedre sygdomskontrollen og bidrage til at mindske antallet af senfølger hos denne gruppe patienter.

Det er fagudvalgets opfattelse, at en relevant forskel i adhærens vil afspejle sig som en bedre effekt i form af færre blødninger. Adhærens vil derfor ikke blive vurderet som et selvstændigt effektmål.

3.2 Øvrige overvejelser

I RADS behandlingsvejledningen er der foretaget en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Fagudvalget finder fortsat, at disse er relevante.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for Refixia:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Infusionshastighed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang)
- Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster).

Oplysningerne kan med fordel indsættes i de medfølgende skemaer i bilag (uddrag fra RADS-vejledning).

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i MEDLINE og i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Derudover skal EMAs European Public Assessment Report (EPAR) konsulteres for både lægemidlet og komparatorer.

Produktresumet skal konsulteres for oplysninger om de nævnte forhold vedr. lægemiddelhåndtering (afsnit 3.2)

Søgetermer

Søgningen skal indeholde indikation, generisk navn og handelsnavn for henholdsvis lægemidlet og komparatorer. Både indekseringstermer (Medical Subject Headings) og fritekstsøgninger skal anvendes.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en retfærdig sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

4.1 Databehandling/analyse

Som for øvrige hæmofilipræparater, foreligger der ikke randomiserede eller kontrollerede studier af Refixia.

De fundne studier skal derfor beskrives kvalitativt (narrativt) og i tabelform opsummere studiepopulation, studiedesign og studieresultater for de i protokollen specificerede effektmål for alle inkluderede studier (intervention + komparatorer).

Forskelle i patient- og studiekarakteristika (dvs. baseline karakteristika og studiekontekst) mellem studier skal vurderes. Data for både Refixia og komparatorer skal præsenteres i tabelform for hvert effektmål. Oplysninger til tabellerne i bilag skal også rapporteres.

Oplysning om, hvor data for hvert effektmål stammer fra, samt begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR skal tydeligt fremgå.

De to populationer, den totale population og subpopulationen med behov for højere dalværdi skal vurderes separat.

5 Referencer

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;388:187-97.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af hæmofili (version 1.2). København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2016. 58 s.
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 9 s.
4. EMA, European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics, Refixia (nonacog beta pegol). European Medicines Agency. 2017. 1 s.
5. 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* 2016;22:866–72.
6. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761-9.
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23.

Bilag

Bilag 1: Tabeloversigter over aktuelt markedsførte rFIX-produkter med forlænget halveringstid i Danmark til behandling af hæmofili B.

Tabel 1: Oversigt over fremstillingsdetaljer (bilag 3 i RADS-vejledning [2]).

ATC	Lægemiddel	Indholdsstof	Producent	Fremstilling	Humant eller animalsk protein i cellekultur	Human albumin som stabilisator	Plasmakilde	Oprensning og virusinaktivering	Patogener som teoretisk kan findes i produktet trods inaktivering
Rekombinante FIX præparater									
B02BD04	Alprolix	Eftrenonacog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-
	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	CSL Behring	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltration	-
	Refixia								

Forkortelser: CHO (Chinese Hamster Ovary), HEK (Human Embryonic Kidney)

Tabel 2: Produktstyrker og –holdbarhed (ifølge oplysninger fra produktresuméerne) (tabel 9.1 i RADS-vejledning [2])

ATC		Styrke						Holdbarhed		
		250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	3000 IE	I køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
Faktor IX										
B02BD04	Alprolix	x	x	x		x	x	48 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤30°C	6 timer ≤30°C
	Idelvion							Ej relevant	24 mdr. ≤25°C (250/500 IE) 36 mdr. ≤25°C (1000/2000 IE)	8 timer ≤25°C
	Refixia									

*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 detalje i SPC.

Tabel 3: Analysemetoder til potensbestemmelse (tabel 9.2 i RADS-vejledning [2]).

Produkt	Indholdsstof	FIX potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Refixia			

Bilag 2: Fagudvalgets sammensætning

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

Navn	Udpeget af
Formand Eva Funding Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
Har ikke udpeget	Region Nordjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
2 patienter	Danske Patienter
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Anne-Mette Hvas Professor, overlæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Udpegning i gang	Dansk Pædiatrisk Selskab
Christian Fenger-Eriksen Afdelingslæge, ph.d	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Jørn Dalsgaard Nielsen Overlæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Medicinrådets sekretariat

Projekt- og metodeansvarlige Dorte Glintborg dgl@medicinraadet.dk +45 20 85 73 49 Madina Saidj msa@medicinraadet.dk +45 21 34 07 71	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
--	--

Fagudvalgskoordinator

Ilse Linde

ili@medicinraadet.dk

+45 21 34 24 90