

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende damoctocog  
alfa pegol som mulig  
standardbehandling 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 mulig 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	1. januar 2020
Dokumentnummer	57572
Versionsnummer	1.1

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi .....	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	8
11	Bilag.....	9

## 1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Jivi
Generisk navn	Damoctocog alfa pegol
Firma	Bayer
ATC-kode	B02BD02
Virkningsmekanisme	Faktor VIII med forlænget halveringstid.
Administration/dosis	Intravenøst administreret profylaksedosis: 45-60 IE/kg hver 5. dag. Baseret på patientens kliniske karakteristika kan dosis også være 60 IE/kg hver 7. dag eller 30-40 IE/kg 2 gange ugentligt.
EMA-indikation	Behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

## 2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** damoctocog alfa pegol som mulig standardbehandling til profylaktisk behandling af hæmofili A hos tidligere behandlede patienter i alderen  $\geq 12$  år.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

*Hvad er den kliniske merværdi af profylakse med damoctocog alfa pegol sammenlignet med andre FVIII-præparater med forlænget halveringstid?*

### 3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende damoctocog alfa pegol som mulig standardbehandling til hæmofili A er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Hæmofili A er medfødt mangel på koagulationsfaktor VIII (FVIII), som har betydning for blodets evne til at størkne og dermed standse blødning. I 2016 var 388 patienter registreret ved de danske hæmofilcentre, hvoraf 132 var i profylaktisk behandling.

Hæmofili A behandles som udgangspunkt med et standard FVIII-præparat. Hos patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger eller har vanskelig veneadgang, kan man overveje at skifte til efmorococog alfa (Elocta) eller ruriococog alfa pegol (Adynovi), der har en længere halveringstid. Hermed kan patienten opnå samme blødningsdækning ved færre infusioner eller opnå større blødningsdækning ved at fastholde samme antal infusioner som ved behandling med et standard FVIII-præparat.

Damococog alfa pegol er FVIII-præparat med forlænget halveringstid, som er godkendt til behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen  $\geq 12$  år med hæmofili A.

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Damococog alfa pegol er vurderet i Medicinrådets 7-ugers proces. Medicinrådet modtog den endelige ansøgning den 1. februar 2019, og Medicinrådets sagsbehandlingstid er på denne sag 8 uger.

Ansøger og sekretariatet havde aftalt, at ansøger indsendte den endelige ansøgning senest den 2. januar 2019. Ansøger varslede den 14. december 2018, at ansøgningen blev forsinket. Det var på den baggrund ikke muligt at planlægge et nyt fagudvalgsmøde tids nok til at overholde en sagsbehandlingstid på 7 uger.

Sagen har fra den 21. marts til den 6. maj 2019 haft ”clock-stop”, fordi ansøger fremsendte et høringssvar og ønskede at afvente fagudvalgets samlede tilbagemelding herpå forud for prisforhandlingen med Amgros.

Den første anbefaling blev givet den 14. maj 2019, men trukket tilbage den 17. juni 2019, fordi ansøger ikke kunne levere lægemidlet på daværende tidspunkt. Medicinrådet har taget fornyet stilling til anbefalingen den 23. oktober 2019, da der nu foreligger en ny aftale, der gælder fra 1. januar 2020.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at damococog alfa pegol (Jivi) til profylaktisk behandling af hæmofili A giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmorococog alfa (Elocta) og ruriococog alfa pegol (Adynovi). Evidensens kvalitet er meget lav.

### 6 Høring

Medicinrådet modtog den 21. marts 2019 et høringssvar fra ansøger. Ansøger havde ikke indvendinger til kategoriseringen af den kliniske merværdi men havde bemærkninger til selve vurderingsrapporten, herunder primært til fagudvalgets vurdering af hvilket dosisforhold, som lægemidlernes effekt skal sammenlignes i (sammenligningsdosis). Fagudvalget fastholder, at kategoriseringen af den kliniske merværdi skal baseres på en sammenligning af lægemidlerne enhed til enhed, som beskrevet i protokollen.

## 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) er forbundet med besparelser sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

Der er derfor et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med behandling med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Besparelser drives udelukkende af prisen på lægemidlerne.

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdomme

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Har ikke specialet</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
<i>Under udpeging</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Jennifer A.F. Andresen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Peter Kampmann Overlæge, lægefaglig teamleder	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
2 patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter
<b>Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet</b>	<b>Udpeget af</b>
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig)

Anne Sofie Gram (projektdeltager)

Mette Hollensted (projektdeltager)

Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)

Diana Odrobinakova (biostatistiker)

Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)



## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet, men trukket tilbage den 17. juni 2019.
1.1	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet

## 11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af den kliniske merværdi af damoctocog alfa pegol
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af damoctocog alfa pegol

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af damoctocog alfa pegol (Jivi) indiceret til behandling af patienter  $\geq$  12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger, baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	06-05-2019
Firma	Bayer (ansøger)
Lægemiddel	Damoctocog alfa pegol (Jivi)
Indikation	Behandling af patienter $\geq$ 12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forholdet mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for damoctocog alfa pegol (Jivi) som mulig standardbehandling til patienter  $\geq$  12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) sammenlignet med behandling med efmorococog alfa (Elocta)
- Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forholdet mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for damoctocog alfa pegol (Jivi) som mulig standardbehandling til patienter  $\geq$  12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) sammenlignet med behandling med ruriococog alfa pegol (Adynovi)

## Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med de mulige komparatorer giveringen klinisk merværdi.

Behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) er forbundet med besparelser sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for damoctocog alfa pegol (Jivi), sammenlignet med behandling med efmoctocog alfa (Elocta) og Rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

Besparelser drives udelukkende af prisen på lægemidlerne.

## Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med Bayer om indkøb af damoctocog alfa pegol (Jivi) til en aftalepris, som er lavere end AIP.

På medicinrådsmødet d. 19. juni 2019 godkendte Medicinrådet det udvidede sammenligningsgrundlag for hæmofili A.. På baggrund af det udvidede sammenligningsgrundlag, er der gennemført udbud. Aftalen for udbuddet starter d. 1.1.2020. Priserne i analysen er baseret på dette udbud.

I forhold til nuværende behandlingsvejledning er det Amgros vurdering, at det vil være hensigtsmæssigt, at damoctocog alfa pegol (Jivi) anbefales, så Jivi i fremtiden kan konkurrenceudsættes.

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Voksne patienter $\geq$ 12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).	Efmoroctocog alfa (Elocta)	Ingen klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Rimeligt
	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)			Rimeligt

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) er forbundet med meromkostninger og besparelser afhængig af den sammenlignede komparator.

I tabel 2 og 3 ses de inkrementelle omkostninger for damoctocog alfa pegol (Jivi) og komparatorerne.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta) på ca. ████████ DKK og ca. ████████ DKK sammenlignet med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) per år.

Resultatet er præsenteret per år. Hæmofili A er en livsvarende sygdom, og de inkrementelle omkostninger er derfor en årlig inkrementel omkostning per patient, resten af patienternes levetid.

Tabel 2: Gennemsnitlige årlige omkostninger af damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmorococog alfa (Elocta) i enhed 1:1, SAIP, DKK

	Damococog alfa pegol (Jivi)	Efmococog alfa (Elocta)	Difference
DKK per enhed	██████████	██████████	██████████
Ugentlig dosering per kg (IE)	80	80	-
Årlig dosering (IE)	4160	4160	-
<b>Gennemsnitlige årlige omkostning for en 70 kg patient</b>	██████████	██████████	██████████

Tabel 3: Gennemsnitlige årlige omkostninger af damococog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med ruriococog alfa pegol (Adynovi) i enhed 1:1, SAIP DKK

	Damococog alfa pegol (Jivi)	Ruriococog alfa pegol (Adynovi)	Difference
DKK per enhed	██████████	██████████	██████████
Ugentlig dosering per kg (IE)	80	80	-
Årlig dosering (IE)	4160	4160	-
<b>Gennemsnitlige årlige omkostning for en 70 kg patient</b>	██████████	██████████	██████████

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger for damococog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmorococog alfa (Elocta) på ca. 122.000 DKK og ca. 175.000 DKK sammenlignet med ruriococog alfa pegol (Adynovi) per år.

### Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne for hvis damococog alfa pegol (Jivi) anbefales ligger på meromkostninger på ca. ██████████ DKK år 1, ca. ██████████ DKK år 2, ca. ██████████ DKK år 3 og ca. ██████████ DKK i år 4 og 5, når damococog alfa pegol (Jivi) opnår steady state i markedsoptag. Laves analysen med AIP, vil budgetkonsekvenser hvis damococog alfa pegol (Jivi) anbefales ligge på ca. 122.000 DKK år 1, ca. 300.000 DKK år 2, ca. 470.000 DKK år 3 og ca. 820.000 DKK i år 4 og 5.

Der er i analysen antaget at damococog alfa pegol (Jivi) konkurrerer mest om markedet med efmorococog alfa (Elocta), som de fleste patienter anvender nu. Der er stor usikkerhed omkring budgetkonsekvenserne, og hvordan markedsoptaget for damococog alfa pegol (Jivi) vil være.

---

# DAMOCTOCOG ALFA PEGOL (JIVI)

---

TIL BEHANDLING AF HÆMOFILI A

# OPSUMMERING

## Baggrund

Damactocog alfa pegol (Jivi) er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Bayer.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og ruriococog alfa pegol (Adynovi) til behandling af patienter  $\geq 12$  år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og budgetkonsekvenserne ved brug af damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og ruriococog alfa pegol (Adynovi) til behandling af patienter  $\geq 12$  år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). De inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger for damoctocog alfa pegol (Jivi) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med ruriococog alfa pegol (Adynovi). Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger per patient hhv. ca. 122.000 DKK sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og ca. 175.000 DKK sammenlignet med ruriococog alfa pegol (Adynovi).

Damoctocog alfa pegol (Jivi) er forbundet med besparelser sammenlignet med ruriococog alfa pegol (Adynovi) og besparelser sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta), når lægemidlerne sammenlignes i dosisenhed 1:1.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af damoctocog alfa pegol (Jivi) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK år 1, ca. [REDACTED] DKK år 2, ca. [REDACTED] DKK år 3 og ca. [REDACTED] DKK i år 4 og 5, når damoctocog alfa pegol (Jivi) opnår steady state i markedsoptag.

Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 122.000 DKK år 1, ca. 300.000 DKK år 2, ca. 470.000 DKK år 3 og ca. 820.000 DKK i år 4 og 5.

## Konklusion

Behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) er forbundet med besparelser sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og ruriococog alfa pegol (Adynovi), når lægemidlerne sammenlignes med dosisenhed 1:1. Besparelserne er udelukkende drevet af prisen på lægemidlerne.



## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
FVIII	Faktor VIII-produkt
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SPC	Summary of product characteristics
IE	International enhed

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	9

---

<b>3 Resultater</b>	<b>10</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	10
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	10
3.2 Amgros' hovedanalyse	12

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>13</b>
4.1 Ansøgers estimater	13
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	13
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	13
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	14

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>16</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Bayer
Handelsnavn:	Jivi
Generisk navn:	Damoctocog alfa pegol
Indikation:	Behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)
ATC-kode:	B02BD02

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	01-02-2019
Endelig rapport færdig:	27-09-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	233 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Louise Greve Dal</b> Lianna Christensen Line Brøns Jensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Damoctocog alfa pegol (Jivi) er indiceret til behandling for patienter  $\geq 12$  med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Bayer (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af damoctocog alfa pegol (Jivi) og har den 01.02.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af damoctocog alfa pegol (Jivi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af patienter  $\geq 12$  med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af damoctocog alfa pegol (Jivi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) med behandling med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

## 1.2 Patientpopulation

Hæmofili A er medfødt mangel på faktor VII (FVIII), som har betydning for blodets evne til at størkne og dermed standse blødning. Patienter med svær hæmofili A vil typisk blive diagnosticeret omkring etårsalderen, hvor de begynder at få spontane led- og muskelblødninger. Hæmofili A inddeles i tre sværhedsgrader: mild, moderat og svær. Ved mild og moderat hæmofili A vil blødninger primært opstå i forbindelse med traumer og kirurgi. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger medføre svære ledforandringer og invaliditet(1).

Hæmofili A behandles med et FVIII-præparat iht. den gældende RADS baggrundsnotat for behandling af hæmofili, fra november 2016 og Medicinrådets lægemiddelrekommandation opdateret i februar 2018. Hos patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på et 1. valgs præparat eller har vanskelig veneadgang, anbefaler RADS, at man kan overveje skift til efmoroctocog alfa (Elocta). Det er et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (ca. 19 timer vs. 8-15 timer for andre FVIII-præparater). Medicinrådet har i 2018 anbefalet, at FVIII-præparatet rurioctocog alfa pegol (Adynovi) også kan anvendes til denne patientgruppe(1).

Behandlingen af hæmofili A varetages af de to hæmofilcentre i Aarhus og København. I 2016 havde centrene registreret i alt 388 patienter med hæmofili A, hvoraf 132 var i profylaktisk (forebyggende) behandling, og 256 modtog behandling on-demand (efter behov)(1).

## 1.3 Behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi)

### Indikation

Damoctocog alfa pegol (Jivi) er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen  $\geq 12$  år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)(1).

### Virkningsmekanisme

Damoctocog alfa pegol (Jivi) er et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (ca. 18 timer), hvilket opnås ved at konjugere molekylet til 60 kiloDalton polyethylenglycol (PEG)(1).

### Dosering

Den anbefalede profylakse dosis foreligger endnu ikke. Ifølge den foreløbige ansøgning har man undersøgt effekten af dosisregimerne(1):

- 30-40 IE/kg 2 gange ugentlig
- 45-60 IE/kg hver 5. dag
- 60 IE/kg en gang ugentlig

### 1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret efmoctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som komparatorer til damoctocog alfa pegol (Jivi) til behandling af hæmofili A (medfødt FVIII-mangel) til patienter  $\geq 12$  år(1).

Efmoctocog alfa (Elocta) administreres med 50 IE/kg hver 3.-5. dag (laveste dosis er 70 IE/kg per uge)(1).  
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) administreres med 40-50 IE/kg hver 3.-4. dag (laveste dosis 70 IE/kg per uge) (1).

Medicinrådet har i protokollen valgt at sammenligne lægemidlerne enhed til enhed(1).

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Patienter ( $\geq 12$ år), som har vanskelig veneadgang eller har gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et FVIII-præparat.	Efmoctocog alfa (Elocta) Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)

### 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi) for følgende population(1):

- Patienter ( $\geq 12$  år), som har vanskelig veneadgang eller har gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et FVIII-præparat

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) med behandling med efmoroctocog alfa (Elocta) og ruriococog alfa pegol (Adynovi) for patienter i alderen  $\geq 12$  år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Amgros havde få indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Amgros har været i dialog med ansøger i forbindelse med vurderingen. Det er kun den seneste indsendte analyse, som præsenteres herunder.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger per patient for behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta) og ruriococog alfa pegol (Adynovi).

I analysen sammenlignes de årlige lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling for de tre lægemidler.

Andre omkostninger end lægemiddelomkostninger er ikke inkluderet i analysen.

#### ***Amgros' vurdering***

For kun at sammenligne lægemidlerne på lægemiddelpriserne skal effekt og bivirkningsprofil være nogenlunde identiske. Amgros vurderer ud fra Medicinrådets protokol, at ansøgers tilgang er acceptabel.

*Amgros vurderer at modeltilgangen er acceptabel.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, som kun inkluderer priserne for lægemidlerne. Analysen har en tidshorisont på 3 år, som ansøger begrundet med tiden af follow-up studiet på damoctocog alfa pegol (Jivi)(2). Ansøger har dog ikke diskonteret omkostninger der ligger efter år 1.

#### ***Amgros' vurdering***

Amgros vurderer at tidshorisonten, der følger studiets follow-up ikke er nødvendig, da omkostninger for behandling med lægemidlerne er ens per år. Amgros vurderer, at en tidshorisont på et år inkluderer alle inkrementelle omkostninger. Diskonteringen er ikke i tråd med Amgros' retningslinjer, men inkluderes ikke når tidshorisonten er 1 år eller mindre.

*Amgros ændre tidshorisonten så den er i tråd med Amgros' retningslinjer.*

#### 2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegøres for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

#### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har estimeret den vægtede gennemsnitlige årlige dosis IE/kg, baseret på en patient der vejer 70 kg, for hvert af lægemidlerne.

For damoctocog alfa pegol (Jivi) er den gennemsnitlige årlige dosis beregnet på baggrund af fase-III studiet PROTECT (2017)(2), hvor den gennemsnitlige dosis for hvert af regimerne er beregnet en gennemsnitlig vægtet årlig dosis på 3655,9 IE/kg.

For efmoctocog alfa (Elocta) er der anvendt gennemsnitlig ugentlig dosis baseret på studiet Mahlangu, J. et al (2014)(3) på 85,4 IE/kg, som giver en gennemsnitlig årlig dosis på 4440,8 IE/kg.

For ruriococog alfa pegol (Adynovi) anvender ansøger den gennemsnitlige profylakse injektion som er 44,51 IE/kg fra EPAR'en(4), og som gives 2 gange om ugen. Dermed har ansøger estimeret den gennemsnitlige årlige dosis per patient på 4629 IE/kg.

Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP. (01.01.2020)

Lægemiddel	Pris per enhed [DKK]	Kilde
Damoctocog alfa pegol (Jivi)	■	Amgros
Efmoctocog alfa (Elocta)	■	Amgros
Ruriococog alfa pegol (Adynovi)	■	Amgros

### Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt kliniske studier for lægemidlernes dosis. Der er i protokollen angivet, at der ønskes at lægemidlerne sammenlignes i forholdet 1:1(1). Laveste dosis IE/kg per uge er angivet til 70 IE/kg for henholdsvis efmoctocog alfa (Elocta) og ruriococog alfa pegol (Adynovi)(1). Amgros udarbejder derfor egen hovedanalyse hvor dette fremgår. Amgros anvender Medicinrådet behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til hæmofili A, der angiver en gennemsnitlig ugentlig dosis på 80 IE(5).

Amgros udarbejder egen hovedanalyse hvor lægemidlerne vurderes i dosisforhold 1:1.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en følsomhedsanalyse hvor ansøger undersøger de forskellige årlige omkostninger for en 70 kg patient, baseret på mindste og højeste dosis angivet i SPC'erne for lægemidlerne, og dermed angivet det spænd der er for mindste og største dosis(6–8).

### Amgros' vurdering

Ansøgers følsomheds analyse baserer sig på laveste og højeste dosis angivet i lægemidlernes SPC. Dette giver et billede af hvad muligheden for billigste og dyreste dosis per år for en patient kan være.

Amgros accepterer ansøgers følsomhedsanalyse.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige inkrementelle omkostninger for damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) på ca. [REDACTED] DKK per patient og på ca. [REDACTED] DKK per patient sammenlignet med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) for patienter  $\geq 12$  år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 3 og 4.

Tabel 3: Gennemsnitlige årlige omkostninger baseret på ansøgers hovedanalyse, DKK.

	Damoctocog alfa pegol (Jivi)	Efmoctocog alfa (Elocta)	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)
DKK per enhed	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gennemsnitlige årlige IE/kg	3656	4629	4441
Gennemsnitlige årlige omkostning per kg i DKK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gennemsnitlige årlige omkostning for en 70 kg patient i DKK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 4: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi), DKK.

	Samlede omkostninger (DKK)	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Damoctocog alfa pegol (Jivi)	[REDACTED]	-
Efmoctocog alfa (Elocta)	[REDACTED]	[REDACTED]
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser der viser SPC'ets laveste dosis og højeste dosis for hvert lægemiddel og de inkrementelle omkostninger der er forbundet med disse for hhv. damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

Resultaterne fra ansøgers følsomhedsanalyser præsenteres tabel 5 og 6.



Tabel 5: Gennemsnitlige årlige omkostninger for laveste og højeste dosis fra SPC, SAIP, DKK.

	Damococog alfa pegol (Jivi)	Efmococog alfa (Elocta)	Ruricocog alfa pegol (Adynovi)
DKK per enhed	████	████	████
Gennemsnitlige årlige IE/kg	3120-4380	1825-7908,55	4160-5200
Gennemsnitlige årlige omkostning per kg i DKK	██████████	██████████	██████████
Gennemsnitlige årlige omkostning for en 70 kg patient for laveste og højeste dosis i DKK	██████████	██████████	██████████

Tabel 6: Resultatet af ansøgers følsomhedsanalyse for damococog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmococog alfa (Elocta) og ruricocog alfa pegol (Adynovi), SAIP, DKK.

Følsomhedsanalyse		Komparatorer	Inkrementelle omkostninger (DKK)
SPC laveste dosis	Damococog alfa pegol (Jivi) ██████████ DKK	Efmococog alfa (Elocta) ██████████ DKK	██████████
		Ruricocog alfa pegol (Adynovi) ██████████ DKK	██████████
SPC højeste dosis	Damococog alfa pegol (Jivi) ██████████ DKK	Efmococog alfa (Elocta) ██████████ DKK	██████████
		Ruricocog alfa pegol (Adynovi) ██████████ DKK	██████████

Anvendes SPC laveste værdier, er damococog alfa pegol (Jivi) forbundet med besparelser sammenlignet med efmococog alfa (Elocta) og ruricocog alfa pegol (Adynovi).

Anvendes SPC højeste værdier, er damococog alfa pegol (Jivi) forbundet med besparelser sammenlignet med efmococog alfa (Elocta) og ruricocog alfa pegol (Adynovi).

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

Baseret på Amgros' vurdering af den tilsendte model har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse, og korrigeret for følgende:

- Behandlingen med damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi) vil på baggrund af protokollen, vurderes i dosisforholdet 1:1(1), og hvor gennemsnitlig ugentlig dosis på 80 IE/kg anvendes, baseret på baggrunden for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til hæmofili A

I tabel 7 og 8 ses resultaterne af Amgros' hovedanalyse.

Tabel 7: Gennemsnitlige årlige omkostninger af damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) i enhed 1:1, SAIP, DKK.

	Damoctocog alfa pegol (Jivi)	Efmoctocog alfa (Elocta)	Difference
DKK per enhed	██████	██████	██████
Ugentlig dosering per kg (IE)	80	80	-
Årlig dosering (IE)	4160	4160	-
Gennemsnitlige årlige omkostning for en 70 kg patient	██████	██████	██████

Tabel 8: Gennemsnitlige årlige omkostninger af damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) i enhed 1:1, SAIP, DKK.

	Damoctocog alfa pegol (Jivi)	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Difference
DKK per enhed	██████	██████	██████
Ugentlig dosering per kg (IE)	80	80	-
Årlig dosering (IE)	4160	4160	-
Gennemsnitlige årlige omkostning for en 70 kg patient	██████	██████	██████

Anvendes enhed 1:1 resulterer behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) i besparelser på ca. ████████ DKK sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta), og i besparelse på ca. ████████ DKK sammenlignet med rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

Laves analysen med AIP, resulterer de inkrementelle omkostninger per patient på ca. 122.000 DKK sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta), og på ca. 175.000 DKK sammenlignet med rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

Resultatet er præsenteret per år. Hæmofili A er en livsvarende sygdom, og de inkrementelle omkostninger er derfor en årlig omkostning per patient, resten af patienternes levetid.

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

### 4.1 Ansøgers estimer

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Anbefaling af damoctocog alfa pegol (Jivi) som mulig standardbehandling vil ikke medføre en udvidelse af patientpopulationen, der kan behandles for hæmofili A. Damoctocog alfa pegol (Jivi) vil således ikke udvide brugen af faktor VIII-præparater, men i stedet konkurrere om det eksisterende marked.

Ansøger antager at der er 150 hæmofili A patienter om året. Ansøger antager et progressivt markedsoptag over år for damoctocog alfa pegol (Jivi) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi), hvis damoctocog alfa pegol (Jivi) anbefales.

Ud af 150 patienter per år antager ansøger at damoctocog alfa pegol (Jivi) vil have et markedsoptag på 1.3 % år 1, 3.3% år 2, 6% år 3 og 12% de efterfølgende år.

Ud af 150 patienter per år antager ansøger at rurioctocog alfa pegol (Adynovi), vil have et markedsoptag på 3.3 % år 1 og 4% de efterfølgende år.

Ud af 150 patienter per år antager ansøger at efmoctocog alfa (Elocta), vil have et markedsoptag på 13.3 % år 1, 14% år 2, 12.6% år 3, og 11% de efterfølgende år.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Tabel 9 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for de tre kliniske spørgsmål.

Tabel 9: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

	Anbefales					Anbefales ikke				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Damoctocog alfa pegol (Jivi)	2	5	9	12	12	0	0	0	0	0
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	5	6	6	6	6	6	8	10	11	11
Efmoctocog alfa (Elocta)	20	21	19	17	17	21	24	24	26	26

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10.

Tabel 10: Ansøgers analyse for totale budgetkonsekvenser for hvis damoctocog alfa pegol (Jivi) anbefales, SAIP, DKK.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	████████	████████	████████	████████	████████
Anbefales ikke	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	████████	████████	████████	████████	████████

### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøger har antaget 150 patienter per år, hvor der i Medicinrådet protokol er anført at være 132 der behandles profylaktisk per år(1). Ud fra en estimering af forbrug, har Amgros udregnet at ca. 10% af de 132 behandles profylaktisk med henholdsvis efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Amgros korrigerer derfor ansøgers analyse til at være 13 patienter per år, med samme markedsoptag som ansøgers. Markedsandelen, hvis damoctocog alfa pegol (Jivi) ikke anbefales, er vurderet til at være ca. 25% og 75% fordelt på de 13 patienter årligt, på hhv. rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og efmoroctocog alfa (Elocta).

Amgros laver en ny budgetkonsekvensanalyse med resultatet af Amgros' hovedanalyse, 132 patienter per år og en estimering af antal patienter behandlet med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi), men med ens markedsoptag.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Anvender estimatet fra Amgros' hovedanalyse baseret på forhold 1:1 mellem lægemidlerne
- Anvender ny estimering af patientantal baseret på protokollen på de 132 patienter per år, og 10% behandlet med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi), hvilket svarer til 13 patienter årligt

Tabel 11 og 12 viser Amgros' estimat af antal patienter årligt hvis damoctocog alfa pegol (Jivi) anbefales og ikke anbefales samt de totale budgetkonsekvenser.

Tabel 11: Amgros' estimat af antal nye patienter per år for damoctocog alfa pegol (Jivi) sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

	Anbefales					Anbefales ikke				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Damoctocog alfa pegol (Jivi)	1	2	3	5	5	0	0	0	0	0
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
Efmoroctocog alfa (Elocta)	10	9	8	6	6	10	10	10	10	10

Tabel 12: Amgros' analyse for totale budgetkonsekvenser for hvis damoctocog alfa pegol (Jivi) anbefales, SAIP, DKK.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Anbefales ikke	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Budgetkonsekvenserne for hvis damoctocog alfa pegol (Jivi) anbefales ligger på ca. ██████████ DKK år 1, ca. ██████████ DKK år 2, ca. ██████████ DKK år 3 og ca. ██████████ DKK i år 4 og 5, når damoctocog alfa pegol (Jivi) opnår steady state i markedsoptag. Laves analysen med AIP, vil budgetkonsekvenser hvis damoctocog alfa pegol (Jivi) anbefales ligge på ca. 122.000 DKK år 1, ca. 300.000 DKK år 2, ca. 470.000 DKK år 3 og ca. 820.000 DKK i år 4 og 5.

## 5 DISKUSSION

Behandling med damoctocog alfa pegol (Jivi) er forbundet med besparelser sammenlignet med behandling med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi) til behandling af patienter  $\geq 12$  år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-faktor). De inkrementelle omkostninger er kun drevet af lægemiddelomkostninger, da analysen er baseret på en omkostningsminimeringsanalyse. Lægemidlerne er sammenlignet i dosisforhold 1:1, og der kan være forskel i dosisforhold i klinisk praksis.

Resultatet er præsenteret per år. Hæmofili A er en livsvarende sygdom, og de inkrementelle omkostninger er derfor en årlig omkostning per patient, resten af patienternes levetid.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for damoctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A. 2018.
2. M. T. REDING et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2017;15:411–9.
3. Mahlangu, J., Chowdary P, Fogarty P, Jiang H, Hanabusa H, Dumont JA, Gupta N, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood.* 2013;123(3):317–25.
4. EMA - European Medicines Agency. Adynovi - EPAR - public assessment report. Vol. 44, European Medicines Agency. 2017.
5. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til hæmofili A. 2019.
6. EMA - European Medicines Agency. Jivi Summary of product characteristics (SPC). 2018.
7. EMA - European Medicines Agency. Adynovi Summary of product characteristics (SPC). 2018.
8. EMA - European Medicines Agency. Elocta Summary of product characteristics. 2018.





Dear Dorte,

Bayer would hereby like to comment on the proposed evaluation report on Jivi®.

Bayer notes that Medicine Council (Medicin Rådet, MR) has only used the treatment arm, where patients were treated every-5-days with Jivi® with reference to the first sentence in the dosing recommendation from Jivi®:s SPC, which states that the prophylaxis dose is 45-60 IU/kg every 5 days. Bayer is of the opinion that the MR should take the whole treatment recommendation according to the SPC for Jivi® into account, which is that prophylaxis treatment can be given as follows:

“For prophylaxis the dose is 45-60 IU/kg every 5 days. Based on patient clinical characteristics the dose can also be 60 IU/kg every 7 days or 30-40 IU/kg two times per week.”

If MR would like to compare effects and doses between trials, **the overall prophylactic regimens from each trial should be analysed.** Regarding the median ABR, all prophylactic regimens have a total median ABR of 2.1 including patients with high bleeding risk and patients with low bleeding risk (Reding et al. 2017). In this context, Bayer would like to emphasize that the term high- and low bleeder is specific for the PROTECT VIII trial and defined by a specific run-in period during 10 weeks. The reasoning behind this study design is to get scientific proof for the effectiveness of personalisation of treatment by using Jivi®. Thus, the Jivi® data and PROTECT VIII trial population cannot be interpreted in the context of other EHL product studies although similar patients should be part of all cohorts if they are big enough.

For Elocta®, the median ABR of the prophylaxis arm, which includes all patients that have been treated every 3 days, every 4 days or every 5 days, is 1.6 (0.0-4.7). No sub-group results are available for Elocta®. Also, the study for Adynovi® did only analyse the overall median ABR for patients treated in the prophylaxis regimen, which was 1.9.

Consequently, as stated above, all treatment recommendations need to be taken into account, not only for Jivi® but also for the other products, whose SPC:s also include a broad range of treatment regimens.

For the sake of simplicity, we have grouped the comments into topics highlighting the part we would like to comment on.

Please let us know if you need any clarifications.

Kind regards,

Annegret

**Topic 1: Population och Relevante data for sammenligninger af effekt****Quotes:**

- Fagudvalget finder, at det er behandlingsarmen, hvor der er anvendt "45-60 IE/kg hver 5. dag", der er mest relevant for sammenligningen af effekt, da den svarer til det dosisregime, der er generelt anbefalet i produktresuméet. (page 10)
- Fagudvalget vil inddrage data for andre dosisregimer af damoctocog alfa pegol (30-40 IE/kg 2 gange ugentlig eller 60 IE/kg hver 7. dag) i overvejelserne ift. valg af behandling hos patienter med vanskelig venead-gang eller gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger samt i den kliniske vurdering af, hvilke doser der er sammenlignelige (se afsnit 7 Andre overvejelser for dette). (page 10)

Medicine Council (MR) finds that the treatment arm that represents patients treated every 5 days is most relevant for the comparison of the effect for Jivi® versus Elocta® and Adynovi® respectively based solely on the circumstance that the prophylaxis treatment according to the SPC for Jivi® begins with a paragraph that says that the dose is 45-60 IU/kg every 5 days. Bayer cannot find any reason to only focus on one treatment arm, instead all prophylactic arms combined from each trial should be compared with each other.

MR has outlined that the reason to focus on the every-5-day treatment arm is based on the fact that the *"...da den svarer til det dosisregime, der er generelt anbefalet i produktresuméet."* (page 10). Bayer does not find this to be the case. The SPC for Jivi® states that prophylaxis treatment shall be given as follows:

*"For prophylaxis the dose is 45-60 IU/kg every 5 days. Based on patient clinical characteristics the dose can also be 60 IU/kg every 7 days or 30-40 IU/kg two times per week."*

Using only one treatment arm from the PROTECT-VIII trial is not correct for comparing the effect and dose of Jivi® vs Elocta® and Adynovi®:

1. The PROTECT-VIII trial (phase-III trial for Jivi®) differs in study design compared to the A-LONG (phase-III trial for Elocta®) and the PROLONG-ATE (phase-III trial for Adynovi®).

In the A-LONG and the PROLONG-ATE trial all patients are included into one overall group. The PROTECT-VIII trial is designed to differentiate between patients with a high bleeding risk (patients with continuous breakthrough bleedings (requiring a more frequent dosing regimen) and patients that can benefit from a less frequent regimen (such as once-weekly). To specify the PROTECT-VIII trial has been designed to allocate patients to a treatment regimen according to the following differences:

- patients with continuous breakthrough bleedings (high bleeders)
- patients that can benefit from once weekly dosing interval (low bleeders)

Meanwhile, the A-LONG and the PROLONG-ATE patients are included into one overall group. The respective trial did not differentiate between patients with a high or low bleeding risk. For example does the A-LONG trial not differentiate between patients with a high bleeding risk requiring a more frequent dosing frequency (such as every three days) in order to keep high trough levels and patients that could benefit from a less frequent regimen (such as every five days). Instead the clinical efficacy for Elocta® is studied for all patients treated every three to five days, based on

pharmacokinetics (keeping trough levels at 1-3%) instead of clinical bleeding phenotype (as in PROTECT), leading to a wide dosing scheme according to the label. A once weekly arm and an on-demand arm were also included but as both these arms emerged from patients treated on demand the once weekly prophylaxis arm is not comparable to the once weekly arm in the Protect trial. In the PROLONG-ATE trial a strict dosing regimen was used in the prophylactic arm with no individualization. The dose  $45 \pm 5$  IU/kg bw twice weekly was based on calculation that the dose would be sufficient to keep trough levels above 1% at all times. Both studies were allowed to adjust dosing to more intense therapy if deemed needed.

**To summarize:** The PROTECT-VIII, A-LONG and PROLONG-ATE trials use 1) different study designs 2) different study dose regimens based on different contexts 3) different study cohorts with different histories of haemophilia care, different joint engagements, different bleeding phenotypes. **Thus:** studies are not directly comparable but comparisons will become even more biased if single regimens only (such as proposed by MR) are used in outcome calculations. In order to reflect the entire cohorts in the best way all regimens need to be taken into account to try to control for the above mentioned differences in studies. This ensures that all degrees of clinical phenotype are represented.

To conclude, the PROTECT-VIII trial is the first trial that has specific outcome data for patients with continuous breakthrough bleedings (high bleeders). Corresponding data cannot be found for Elocta® and Adynovi® as prophylactic cohorts in the respective trial are constructed differently. Bayer asks MR to include all treatment arms within the PROTECT-VIII trial for the assessment of Jivi®. If MR wants to compare effect and dose between trials, the combined prophylactic regimens from each trial should be analysed, which means all the four treatment arms from the PROTECT VIII trial, the individual arm from the A-LONG trial and the prophylaxis treatment arm from the PROLONG-ATE trial.

**Topic 2: Resultater og vurdering****Quotes:**

- I studiet af damoctocog alfa pegol blev patienter med høj blødningsrisiko ekskluderet fra den ovenfor valgte behandlingsarm. Fagudvalget vurderer derfor, at der i sammenligningen af effekt mellem lægemidlerne skal tages højde for, **at studiepopulationen i studiet af damoctocog alfa pegol, som udgangspunkt har en lavere blødningsrisiko**, hvilket kan skævvride sammenligningen med komparatorerne **til fordel for damoctocog alfa pegol**. (page 11)
- **Patienterne var dog, som nævnt i afsnit 6.1.1., ikke sammenlignelige mht. blødningsrisiko, da man i studiet af damoctocog alfa pegol havde fraselekeret patienter med den højeste blødningsrisiko.** Det understreges af forskelle i baselinekarakteristika for patienter i tidligere profylakse, hvor ABR 12 måneder før studiet var lavere for damoctocog alfa pegol sammenlignet med efmoroctocog alfa (3 vs. 6). (page 12)

Bayer notes that MR find that the PROTECT-VIII trial excluded patients with high bleedings risk and hence that the study population for Jivi® has a lower bleeding rate than the study population for Elocta® and/or Adynovi®. Bayer would like to correct MR on these conclusions.

Firstly, the PROTECT FVIII trial (phase-III trial for Jivi®) has another study design than the A-LONG (phase-III trial for Elocta®) and the PROLONG-ATE trial (phase-III trial for Adynovi®) as outlined in topic 1 above. Thus, Bayer again wants to underline that the terms high- and low bleeders are specific for the PROTECT-VIII trial, based on a run in period, and cannot be transferred to the other trials. Of course such patients are included in the other trials, but not defined. The fact that PROLONG-ATE and A-LONG trials could adjust dosing to more intense regimens indicate presence of high-bleeders and dose adjustment contribute to keep ABR low.

- Patients with a high bleeding risk, so called high bleeders, are not eligible for randomization<sup>1</sup>. Those patients have been treated on a twice weekly dosing regimen with a dose of 30 to 40 IU/kg (Reding et al. 2017) (see figure 1 below). The median ABR for those patients is 4.1. During the extension trial the median ABR decreases further to 2.21 (data cut-off: 9th January 2015) as presented in the Public European Assessment Report (EPAR) for Jivi®.
- Patients that have a low bleeding risk, so called low bleeders, are randomized to the treatment arm either every-5-days or once-weekly. As both of these treatment arms have been filled 11 patients, eligible for randomization, are treated on the twice weekly dosing regimen. Patients with a low bleeding risk have a median ABR of 0.96 – 3.90, being all patients that were treated either twice weekly, every 5 days or once weekly.

The total study population (all four treatment arms combined) from the PROTECT VIII trial, that has been treated prophylactic, has a median ABR of 2.1.

**Table 1. Annual Bleeding Rate during phase-III trial**

	Median ABR (IQR: min;max)
All prophylactic regimens (n=110)	2.1 (0.0;6.1)
2 x weekly, not eligible for randomization (n=13)	4.1 (2.0;10.6)
2 x weekly, eligible for randomization (n=11)	1.9 (0.0;5.2)
Every 5 days (n=43)	1.9 (0.0;4.2)
Once-weekly, overall (n=43)	3.9 (0.0;6.5)
Once-weekly, remaining on regimen (n=32)	0.96 (0.0;4.3)

ABR = annualized bleeding rate; 2xw = two times weekly. IQR =Inter Quartile Range.

<sup>1</sup> The PROTECT VIII trial was designed to optimize prophylaxis dosing (both volume and interval) for each patient, by taking PK-data and bleeding phenotype into account. Bleedings were observed during a 10 week run-in period. Patients were subsequently separated by the number of spontaneous breakthrough bleedings (defined as joint or muscle bleedings and no identified trauma).

Bayer understands that MR want to compare the effects between Jivi®, Elocta® and Adynovi®.

If MR wants to compare median ABR between trials, the overall median ABR for all prophylactic regimens (in Jivi®:s case all four arms combined) from each trial should be analysed. The overall prophylactic regimens have a total median ABR of 2.1 including both patients with high and low bleeding risk (Reding et al. 2017). For Elocta® the median ABR for the prophylaxis arm is 1.6 including all patients that are treated every 3 days, every 4 days or every 5 days. No sub-group results are available for Elocta®. Also, the study for Adynovi did only analyse the overall median ABR for patients treated in the prophylaxis regimen, was 1.9.

**Topic 3:** Forskelle mellem studierne – adjustment on studie dose**Quotes:**

- I alle tre studier var der mulighed for at øge dosis, såfremt patienten oplevede gentagne spontane blødninger/manglende blødningskontrol

It is correct that it was possible in all studies to increase dosing. It was however not possible in the PROTECT-VIII to decrease dosing frequency (Reding et al. 2017).

In the A-LONG trial it has been possible to increase and decrease the dose interval (3-5 days) as well as the dose (up to 65IU/kg) during an 8-week period (Mahalangu et al. 2014). In the PROTECT-VIII trial, adjustment in dose volume and interval was recommended if patients experienced two or more spontaneous bleedings within a 10-week period, but only an upward adjustment was allowed. However, patients have not been able to change their dosing regimen to a less frequent regimen (Reding et al 2017). Therefore it is not known if patients on a more frequent dosing regimen could have been better treated with a less frequent dosing regimen.

Further MR has stated that dosing frequency was not adjusted in the A-LONG trial. Nevertheless, this is not the case. Mahalangu et al. (2014) outlines that “Thirty-one of 118 subjects (26.3%) in arm 1 required no adjustment to their initial twice-weekly dosing regimen (25 IU/kg on day 1, 50 IU/kg on day 4 to start) over the course of the study; 65 subjects (55.1%) required 1 adjustment.”

**Topic 4:** Data on livskvalitet och extension study**Quotes:**

- Der foreligger ikke publicerede data på livskvalitet for damoctocog alfa pegol, og derfor kan den kliniske merværdi ikke vurderes for dette effektmål. (page 12)

Within the PROTECT-VIII Trial, data on HRQoL, measured with Haemo-QoL-A, at baseline and week 36 were collected and published in a poster. Bayer understands that MR does not accept unpublished data. Nevertheless, the results were above the poster also summarized in the European Public Assessment Report (EPAR) by EMA on page 61 (see the screen-shot in Appendix 1). Bayer would therefore like for MR to add the following information into the evaluation report:

Data on HRQoL, measured with Haemo-QoL-A, at baseline and week 36 were available for 117 patients out of which 97 received prophylaxis treatment. Haemo-QoL-A is a disease-specific HRQoL assessment tool with 41 items, across six domains: Physical Functioning, Role Functioning, Worry, Consequences of Bleeding, Emotional Impact and Treatment Concerns and four independent items. Higher scores indicate higher HRQoL meaning less impairment. The median change of the total HAEM-A-QOL score showed an improvement of 2.5 from baseline to week 36. The greatest improvement was observed in patients who received prophylaxis once weekly and had previously been treated on demand (Lalezari et al. 2018, EPAR 2019).

Also the extension trial has been described and presented in the EPAR. Results have an earlier cut-off (see page 61 in the EMA report) than the analysis presented in the Thomson et al. (2018). The table below presents the median ABR for Jivi® from the extension study:

**Table 2. Results on median ABR in the Interim Extension study (data cut-off: 9<sup>th</sup> January 2015)**

Treatment arm	2x weekly	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Total prophylaxis combined
Number of patients	24	37	29	17	107
Median ABR (Q1-Q3)	2.21 (0.39 to 4.32)	1.17 (0.00 to 5.59)	0.54 (0.00 to 1.04)	3.94 (1.19 to 6.36)	1.17 (0.00 to 4.33)

As outlined in our application, the variable frequency group is defined by patients who switched regimen during the extension, either by increasing or decreasing their frequency. For the patients who remained on their regimen throughout the extension, ABR was further reduced.

**Topic:** Ugentlig dosering med Jivi® vs Elocta®**Quotes:**

- Da der ikke foreligger præspecificerede kriterier, som beskriver, hvordan de kliniske karakteristika for den velbehandlede subgruppe adskiller sig fra den restgruppe, som havde utilstrækkelig blødningskontrol på ugentlig dosering, kan fagudvalget ikke på forhånd udpege, hvilke patienter der vil være velbehandlet på en ugentlig dosering. Fagudvalget bemærker, at FDA på denne baggrund helt har fjernet muligheden for ugentlig dosering fra deres produktresumé. FDA konkluderer desuden, at størrelsen af ABR ved ugentlig dosering er klinisk uacceptabel (page 14)
- I studiet af efmoroctocog alfa indgik en studiearm med 24 patienter, hvor efmoroctocog alfa blev administreret med 65 IE/kg en gang om ugen. Den mediane ABR var 3,6 (IQR 1,9; 8,4) [5] og således på niveau med ABR ved ugentlig dosering af damoetocog alfa pegol. I opfølgingsstudiet af efmoroctocog alfa forblev de fleste (16 ud af 19) på det ugentlige regime [8]. (page 14)

Almost all severe hemophilia patients in Denmark are on prophylactic treatment and many patients have unaffected joints and no bleedings. The Danish population is better treated and can be expected to bleed less than the study population (Armstrong et al. 2015).

The Nordic treatment guidelines concluded that regular prophylaxis is expensive but effective. To optimize resource use they all advise that prophylactic treatment should be more individualized and that prescribers should look for the most cost-efficient individual solutions. This means that some patients, patients with a high bleeding risk or very active patients may need higher trough levels, while other patients can do well with less FVIII and still remain on their current ABR, and may benefit from longer injection intervals

Due to highly specialized and life-long treatment with few specialists, physicians know their individual patients well. Physicians thus know which of their patients have a high bleeding risk, and could benefit from higher troughs with Jivi® twice weekly, and which patients have a low-bleeding risk and could benefit for wider treatment intervals, to promote better compliance or more independence from frequent injections.

According to the Scandinavian treatment guidelines, 150 patients have severe hemophilia A in Denmark. If the results from the prophylactic arm of the PROTECT VIII trial were recalculated to fit the Danish population, approximately 16 patients (10.9 percent) could be expected to have a high bleeding tendency receiving two times weekly treatment. The remaining 134 patients could be randomized. In the PROTECT VIII trial, out of the patients who were randomized to once weekly treatment, 74 percent were well treated and stayed on the treatment through the whole study (Reding et al. 2017). Hence, 99 patients would be candidates for once-weekly treatment (74 percent of the 134 remaining patients).

This should not be interpreted as that more than half of Danish patients are expected to be treated once weekly with Jivi®. Firstly, neither patients, nor physicians are keen on switching treatment of well treated patients. Secondly, patients have different needs. For example, some low bleeding patients are very physically active and therefore cannot extend injection intervals (Armstrong et al. 2015). Many patients are well served by the standard treatment regimen and are not likely in the need to switch treatments. Since Jivi® has a flexible dosing frequency - twice weekly, every five days or every 7 days - it offers a way to personalize treatment plans so that patients with poor bleeding control may increase



troughs and improve outcomes, while patients who rarely bleed may reduce the burden associated with frequent injections and improve compliance.

Regarding Elocta®, MR has outlined the effectiveness and weekly dose for Elocta® when using Elocta® once-weekly. The once weekly dosing with Jivi® cannot be compared to the similar dose interval with Elocta®. The Elocta one-weekly dosing patients all come from a cohort of patients treated on demand. It is known that some 10% of patients with severe hemophilia have a very mild bleeding phenotype and one can anticipate (although not prove here) that a proportion of the group was treated on demand because they did not have many, or very mild, bleeds prior to switching to Elocta®. Therefore it is not surprising that Elocta® once weekly, given the described design, has a low ABR. Elocta® is not approved for once weekly prophylaxis treatment. Due to lack of sufficient data, neither EMA nor any other approval agencies have approved this regimen. EMA has stated that neither the available PK-data nor clinical data indicate that Elocta would not be appropriate for a dosing interval of greater than every 5 days. Bayer finds that the results for Elocta® for the once-weekly shall be excluded as they are:

1. Off-label as Elocta® is not approved for once weekly prophylaxis treatment
2. The results do not present patients previously treated on prophylaxis.

The statement from FDA is not correct as the Jivi® cohort which stayed on once-weekly dosing (74% of the randomized patients to this arm) had an ABR of 1 which is a very good figure for adult patients.

Bayer has run a comparative head-to-head, randomized, cross-over study between Jivi® and Elocta® (results are currently published as a poster, a full-text article is coming soon). In the study patients were firstly treated with Jivi® or Elocta® followed by a wash-out period and then the other treatment option (Jivi® or Elocta®). The results showed a 20 percent decrease in clearance with Jivi® compared to Elocta®, resulting in a 6 percent increased half-life. At the different thresholds of lowest FVIII-level selected, i.e. the time until next infusion (1, 3, 5 and 10 IU/dl - FVIII concentration), the time to threshold was longer for Jivi® compared to Elocta®. The AUC-curve for Jivi® compared to Elocta® increased markedly with 25 percent ( $p=0.011$ ) (Shah et al. 2019). These head to head PK data and modelling data constitute a rationale for why Jivi can be dosed once weekly to a large proportion of patients.

**Topic:** Sammenligningsdosis**Quotes:**

- Det gennemsnitlige faktorforbrug var lavere i studiet af damoctocog alfa pegol end i studierne af rurioctocog alfa pegol og efmoroctocog alfa (jf. tabel 3), men patienterne havde som sagt også en lavere blødningsrisiko. Fagudvalget finder derfor, at det gennemsnitlige faktorforbrug ikke afspejler det sande ækvieffektive dosisforhold mellem lægemidlerne. (page 14)

MR has stated patients with a high bleeding risk have been excluded in the PROTECT-VIII trial. Bayer disagrees with this conclusion as outlined in topic 1 and 2. Bayer finds that there is no reason to only focus on one treatment arm, instead all prophylactic arms (in Jivi®:s case all four arms combined) from each trial should be compared with each other. Hence, Bayer finds that the total study population from the PROTECT-VIII trial is relevant for the comparison of effectiveness and dose to Elocta® and Adynovi® as it was submitted to Amgros.

As outlined in the application, Jivi® is indicated for three different treatment regimens:

- once weekly with 60IU/kg
- twice weekly with 30-40 IU/kg per injection
- every 5 days with 45-60 IU/kg per injection

**Table 3. Dosing recommendation according to SPC for Jivi®, Adynovi® and Elocta®.**

Product	Jivi®	Adynovi®	Elocta®
<b>Dosing according to SPC (EMA)</b>	For prophylaxis the dose is 45-60 IU/kg every 5 days. Based on patient clinical characteristics the dose can also be 60 IU/kg every 7 days or 30-40 IU/kg two times per week.	For long term prophylaxis, the recommended dose is 40 to 50 IU of ADYNOVI per kg bodyweight twice weekly in 3 to 4 day intervals. Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved FVIII levels and individual bleeding tendency.	For long term prophylaxis, the recommended dose is 50 IU/kg every 3 to 5 days. The dose may be adjusted based on patient response in the range of 25 to 65IU/kg. In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

When assessing the dosing recommendation according to SPC, the whole recommendation as outline in table 3 shall be taking into account otherwise a strong bias might be introduced in interpretation of data.

Bayer does not find a 1:1 comparison to be justified. As the material submitted to Amgros shows that Jivi® has a lower FVIII consumption than Adynovi® and Elocta® based on the Label midpoint according to SPC, clinical data and an indirect comparison between Jivi® and comparators. If MR wants further information on that Bayer provides gladly the information on dose for Jivi® vs Elocta® and Adynovi®.

## Appendix 1.

**Figure 1. Results on Quality of Life for Jivi® (EPAR, 2019)**

Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	On-demand N = 20	Prophylaxis, combined N = 112
	Total yearly consumption per patient, Median (Q1-Q3)	1055.0 (n = 20) (593.1 to 1770.8) [IU/kg/year]	3421.0 (n = 110) (3283.2 to 3919.5) [IU/kg/year]
% of bleeds treated with 1 or 2 infusions	91.2% (352 of 386 bleeds)	89.9% (284 of 316 bleeds)	
Number of patients with no bleeds	0% (0 of 20 patients)	38.2% (42 of 110 patients)	
Response to treatment of bleeds	Excellent or good for 65.8% of treated bleeds	Excellent or good for 82.6% of treated bleeds	
Haemo-QoL-A for adults, scores on a scale of 0 to 100, higher scores for better quality of life	0.65 (n = 19)	2.51 (n = 97)	
Median change from baseline (Q1-Q3)	(-7.57 to 4.49)	(-1.49 to 7.37)	

Dear Dorte,

2019-04-08

Thank you for your message.

We agree to your conclusions that Jivi® has no clinical added value compared to Elocta® and Adynovi® in regards to the pre-specific outcome measurements in the protocol<sup>1</sup>. However, it is important for Bayer to conclude that the annual average consumption for Jivi® is 18% - 23% lower compared to Elocta® and Adynovi®.

Bayer would like the evaluation report to be corrected according to the comments that were submitted on the 2019-03-20.

In the draft of the evaluation report for Jivi®, the arm that represents patients treated every 5 days has been used to determine the effect and dosing of Jivi® instead of the overall prophylactic regimens. Bayer agrees that it is relevant to study the effect of each study arm but also the overall prophylactic regimens. No arm is superior to the other, meaning each study arm is to be included in the evaluation of the effect of Jivi®. Therefore we should not focus on one arm only.

As Fagudvalget agrees that it is relevant to study the overall prophylactic regimens from the trials when comparing the effects and doses between trials, Bayer would like the evaluation report to be corrected in regards to conclusions such as:

- MR finds the PROTECT-VIII trial excluding patients with high bleedings risk. Therefore MR states that the study population for Jivi® has a lower bleeding rate compared to the study population for Elocta® and/or Adynovi®. As Bayer has outlined in the comments by the 2019-03-20 we would like this statement to be corrected. The PROTECT-VIII trial is designed to differentiate between patients with a high bleeding risk (requiring a more frequent dosing regimen) and patients that can benefit from a less frequent regimen (as low as once-weekly). If MR would like to compare effects and doses between trials, the overall prophylactic regimens from each trial should be analysed.
- Bayer does not find a justification of a 1:1 comparison per unit between Jivi® and Elocta®. The PROTECT-VIII trial did not exclude patients with high bleeding risk. Bayer has submitted a cost-minimization analysis to Amgros, which shows that Jivi® has a lower FVIII consumption compared to Adynovi® and Elocta®. This is based on the Label midpoint according to SPC, clinical trial data and an indirect comparison between Jivi® and comparators.

To summarize, the conclusion on “no added clinical benefit” might not change when comparing the overall prophylactic regimens from each trial. Bayer does not contest the conclusion that Jivi® has the same added clinical benefit as Elocta® in regards to the pre-specific outcome measurements in the protocol. The question on dosing comparison does, however, change with the new statement from Fagudvalget that all prophylaxis arms are relevant for Jivi®. This has implications of the cost-minimization analysis of Amgros.

Lastly, we would also kindly like to remind you of our other comments by the 2019-03-20.

---

<sup>1</sup> Pre-specific outcome measurements in the protocol: Median Annual Bleeding Rate (ABR), Inhibitors, serious venous events and HRQoL.

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for damoctocog alfa pegol til behandling af 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 mulig 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 vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

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

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	14. maj 2019
Ikrafttrædelsesdato	14. maj 2019
Dokumentnummer	48404
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 14. maj 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	4
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi .....	4
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund .....	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning .....	8
8	Databehandling.....	9
9	Klinisk merværdi .....	9
9.1	Konklusion .....	9
9.1.1	Gennemgang af studier .....	9
9.1.2	Resultater og vurdering .....	11
9.1.3	Evidensens kvalitet .....	13
10	Andre overvejelser.....	13
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og evidensniveau .....	15
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	15
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	16
14	Referencer.....	16
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	17
16	Versionslog.....	18
	Bilag 1: Tabeller over aktuelle FVIII-produkter med forlænget halveringstid .....	19
	Bilag 2: Cochrane Risk of Bias .....	21

## 1 Lægemiddelinformationer

Handelsnavn	Jivi
Generisk navn	Damoctocog alfa pegol
Firma	Bayer
ATC-kode	B02BD02
Virkningsmekanisme	Faktor VIII med forlænget halveringstid.
Administration/dosis	Intravenøst administreret profylaksedosis: 45-60 IE/kg hver 5. dag. Baseret på patientens kliniske karakteristika kan dosis også være 60 IE/kg hver 7. dag eller 30-40 IE/kg 2 gange ugentligt.
EMA-indikation	Behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at damoctocog alfa pegol (Jivi) til profylaktisk behandling af hæmofili A giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Evidensens kvalitet er meget lav.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

**Kategori 1.** Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

**Kategori 2.** Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

**Kategori 3.** Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

**Kategori 4.** Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 5.** Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 6.** Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.



### 3 Forkortelser

ABR:	<i>Annual bleeding rate</i> (årlig blødningsrate)
EHL:	<i>Extended half life</i> (forlænget halveringstid)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FDA:	<i>The US Food and Drug Administration</i>
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
IE:	Internationale enheder
IQR:	<i>Interquartile range</i>
PEG:	Polyethylenglycol
PTP:	<i>Previously treated patients</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af damoctocog alfa pegol (Jivi) til hæmofili A er at vurdere den kliniske merværdi i forhold andre faktor VIII-præparater med forlænget halveringstid (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om damoctocog alfa pegol anbefales som mulig standardbehandling.

Damoctocog alfa pegol bliver vurderet i Medicinrådet i en hurtig proces (7-ugers proces) med forventning om, at lægemidlet ikke har klinisk merværdi sammenlignet med begge komparatorer.

## 5 Baggrund

### *Hæmofili A*

Hæmofili A er medfødt mangel på koagulationsfaktor VIII (FVIII), som har betydning for blodets evne til at størkne og dermed standse blødning. Patienter med svær hæmofili A vil typisk blive diagnosticeret omkring etårsalderen, hvor de begynder at få spontane led- og muskelblødninger. Hæmofili A inddeles i tre sværhedsgrader: mild, moderat og svær. Ved mild og moderat hæmofili A vil blødninger primært opstå i forbindelse med traumer (fx efter fald) og kirurgi. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger medføre svære ledforandringer og invaliditet, og der er derfor indikation for profylaktisk (forebyggende) behandling [1,2].

Behandlingen af hæmofili A varetages af de to hæmofilicentre i Aarhus og København. I 2016 havde centrene registreret i alt 388 patienter med hæmofili A, hvoraf 132 var i profylaktisk behandling, og 256 modtog behandling on-demand (efter behov) [1].

### *Nuværende behandling*

Hæmofili A behandles med et FVIII-præparat iht. til den gældende RADS-behandlingsvejledning fra november 2016 [1] og Medicinrådets lægemiddelrekommandation opdateret i februar 2018 [3]. Hos patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger<sup>1</sup> på et 1. valgs præparat eller har vanskelig veneadgang, anbefaler RADS, at man kan overveje skift til EHL-præparatet emnorocog alfa (Elocta), der har en længere halveringstid (ca. 19 timer vs. 8-15 timer for standard FVIII-præparaterne) [1,3]. Medicinrådet har i 2018 anbefalet, at EHL-præparatet ruriocog alfa pegol (Adynovi) også kan anvendes til denne patientgruppe. Begge vil indgå som komparatorer i vurderingen af det nye lægemiddel, damoctocog alfa pegol.

Der er to fordele ved EHL-præparater. Den ene fordel er, at patienterne kan opnå samme blødningsdækning med færre infusioner (fx 2 i stedet for 3 infusioner om ugen). Den anden fordel er, at patienterne kan opnå en højere dalværdi<sup>2</sup> og dermed bedre blødningsdækning, hvis man fastholder det samme antal infusioner som for standard FVIII-præparatet. En højere dalværdi kan være nødvendig, hvis patienten har mange blødninger [1,3].

---

<sup>1</sup> Dvs. blødning, som opstår på trods af, at patienten er i profylakse.

<sup>2</sup> Dvs. plasmakoncentrationen af FVIII på tidspunktet for næste dosis.

### Anvendelse af det nye lægemiddel

Damoctocog alfa pegol er et EHL-præparat med en halveringstid på ca. 18 timer, hvilket opnås ved at binde molekylet til 60 kiloDalton polyethylenglycol (PEG). Den godkendte indikation er behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen  $\geq 12$  år med hæmofili A.

### Profylaksedosis

De anbefalede profylaksedoser iht. EMAs godkendte produktresumeeer for damoctocog alfa pegol og de to komparatorer er angivet i Tabel 1. For alle tre lægemidler er der mulighed for individuel dosering.

**Tabel 1: Profylaksedosis iht. produktresumé**

<b>Damoctocog alfa pegol (Jivi)</b> Nyt lægemiddel	<b>Efmoroctocog alfa (Elocta)</b> Komparator	<b>Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)</b> Komparator
45-60 IE/kg hver 5. dag  Baseret på patientens kliniske karakteristika kan dosis også være 60 IE/kg hver 7. dag eller 30-40 IE/kg 2 gange ugentligt.  Alle beslutninger om behandling, der tages for at vælge et passende profylaktisk behandlingsprogram, skal baseres på en klinisk vurdering af individuelle patientkarakteristika og behandlingsrespons.	50 IE/kg hver 3-5. dag  Dosis kan justeres baseret på patientens respons i intervallet 25-65 IE/kg.	40-50 IE/kg hver 3-4. dag  Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede FVIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.

## 6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning fra Bayer den 1. februar 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 30. november 2018.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 7 Litteratursøgning

Ansøger har, jf. protokollen, foretaget en systematisk litteratursøgning efter studier af damoctocog alfa pegol, rurioctocog alfa pegol og efmoroctocog alfa med henblik på at foretage en sammenligning. Søgningen resulterede i inklusion af de tre kliniske hovedstudier for lægemidlerne [4-6] samt to yderligere publikationer for efmoroctocog alfa af hhv. livskvalitetsdata [7] og langtidsdata [8].

**Tabel 2: Oversigt over publicerede data**

Studie	Lægemiddel	Reference	Data
PROTECT-VIII	damoctocog alfa pegol (Jivi)	Reding 2017 [4]	Blødning, bivirkninger
PROLONG-ATE	rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Konkle 2015 [5]	Blødning, bivirkninger
A-LONG	efmoroctocog alfa (Elocta)	Mahlangu 2014 [6] Wyrvich 2016 [7] Nolan 2016 [8]	Blødning, bivirkninger Livskvalitet Langtidsdata

Herudover refererer ansøger til to abstracts, som rapporterer langtidsdata [9] og livskvalitetsdata for damoctocog alfa pegol [10]. Medicinrådet anvender ikke upublicerede data, hvorfor disse ikke bliver lagt til grund for vurderingen. Ansøger har konsulteret EMAs *European public assessment report* (EPAR) [11] samt produktresuméerne for både eget lægemiddel om komparatorer for oplysninger om dosis og lægemiddelhåndteringsmæssige forhold.

Fagudvalget har derudover fundet det relevant at konsultere det amerikanske *Food and Drug Administration's* (FDA) kliniske review for damoctocog alfa pegol [12]. Årsagen hertil var blandt andet at undersøge, hvorfor FDA's dosisbefaling for damoctocog alfa pegol er forskellig fra EMAs [11].

## 8 Databehandling

Der foreligger ikke sammenlignende randomiserede, kontrollerede studier (RCT), derfor er data for alle effektmål sammenstillet narrativt, som beskrevet i protokollen.

Da lægemidlerne doseres individuelt, har det været nødvendigt at foretage en klinisk vurdering af, hvilket dosisforhold (sammenligningsdosis) der skal ligge til grund for Medicinrådets anbefaling. Dvs. hvilke doser der i klinisk praksis vurderes at give samme kliniske effekt. Fagudvalget har vurderet dosisforholdet på baggrund af en indirekte sammenligning af studiedata under hensyntagen til forskelle i studiedesign og patientkarakteristika.

## 9 Klinisk merværdi

### 9.1 Konklusion

Medicinrådet vurderer, at damoctocog alfa pegol (Jivi) til profylaktisk behandling af hæmofili A giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Evidensens kvalitet er meget lav.

#### 9.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

##### **Damoctocog alfa pegol**

PROTECT-VIII var 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.

86<sup>3</sup> 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) [4].

##### **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 [5].

---

<sup>3</sup> De sidste 11 patienter blev fulgt i en separat behandlingsarm, da der ikke var plads til flere i den randomiserede del af studiet.

## Efmoroctocog alfa

A-LONG var et ublindet 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 [6].

## Relevante data for sammenligninger af effekt

Tabel 3 viser studiekarakteristika for behandlingsarmene i de tre studier, som vil danne grundlag for sammenligning af effekt mellem de tre lægemidler. Studiet af damoctocog alfa pegol havde fire behandlingsarme for profylaktisk behandling, hvor dosisregime og/eller patientkarakteristika var forskellige. Fagudvalget finder, at det er behandlingsarmen, hvor der er anvendt ”45-60 IE/kg hver 5. dag”, der er mest relevant for sammenligningen af effekt, da den svarer til det dosisregime, der er generelt anbefalet i produktresuméet.

Fagudvalget vil inddrage data for andre dosisregimer af damoctocog alfa pegol (30-40 IE/kg 2 gange ugentlig eller 60 IE/kg hver 7. dag) i overvejelserne ift. valg af behandling hos patienter med vanskelig veneadgang eller gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger samt i den kliniske vurdering af, hvilke doser der er sammenlignelige (se afsnit 7 Andre overvejelser for dette).

**Tabel 3: Studiekarakteristika**

	<b>Damoctocog alfa pegol (Jivi)</b>	<b>Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)</b>	<b>Efmoroctocog alfa (Elocta)</b>
<b>Studie</b>	PROTECT-VIII [4]	PROLONG-ATE [5]	A-LONG [6]
<b>Design</b>	Delvist randomiseret	Ukontrolleret	Delvist randomiseret
<b>Studielande</b>	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
<b>Opfølgningstid</b>	36 uger (10 + 26 uger)	6 mdr. eller min. 50 eksponeringsdage (svarer til min. 25 ugers profylakse)	Op til 67 uger
<b>Planlagt dosering</b>	45-60 IE/kg hver 5. dag <sup>1</sup>	45 ± 5 IE/kg 2 x ugentlig <sup>2</sup>	25-65 IE/kg hver 3-5 dag <sup>3</sup>
<b>Median dosis</b>	76 IE/kg per uge	87 IE/kg per uge	78 IE/kg per uge
<b>Gennemsnitsdosis</b>	70 IE/kg per uge	89 IE/kg per uge	86 IE/kg per uge

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 %.

<sup>3</sup> 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.

### Population

Inklusionskriterier i alle studier var tidligere behandlede patienter (PTP) ( $\geq 150$  behandlingsdage) med svær hæmofili A i alderen 12-65 år. Eksklusionskriterier var tidligere forekomst af inhibitor (neutraliserende anti-stoffer mod FVIII-præparatet). Tabel 4 giver en oversigt over baselinekarakteristika for de behandlingsarme, fagudvalget har valgt at sammenligne.

**Tabel 4: Patientkarakteristika**

	<b>Damoctocog alfa pegol (Jivi)</b>	<b>Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)</b>	<b>Efmoroctocog alfa (Elocta)</b>
<b>Studie</b>	PROTECT-FVIII [4]	PROLONG-ATE [5]	A-LONG [6]
Antal patienter	43	121	118
Median alder, år (range)	Ikke oplyst Mean 33,7 (+- 13,0)	28 (12-58)	29 (12-65)
Svær hæmofili A	100 %	100 %	100 %
Median vægt, kg (range)	Ikke oplyst BMI 24,8 (+- 5,1)	73 (39,5-137,5)	71,6 (42-127,4)
> 1 target joint, n (%)	28 (65 %)	78 (65 %)	118 (100 %)
Behandling forud for inklusion, n (%):			
Profylakse	34 (79 %)	99 (82.5 %)	87 (73.7 %)
On-demand	9 (21 %)	21 (17.5 %)	31 (26.3 %)
Median antal blødninger 12 mdr. forud for studiet:			
Tidl. profylaktisk	4,5 (range 0-69) <sup>1</sup> [11]	Ikke oplyst	6,0 (IQR 2; 15)
Tidl. on-demand	3 (IQR 2; 10)	Ikke oplyst	27,0 (IQR 17; 41)

<sup>1</sup> I den 10-ugers indledende behandlingsfase var median ABR 0,0 (IQR 0; 0).

### Forskelle mellem studierne

Fagudvalget vurderer, at patienterne i de tre studier er sammenlignelige mht. demografi, tidligere behandling og opfølgningstid. De fleste patienter i studierne var i profylakse forud for studierne. Fagudvalget vurderer, at populationen i studierne stemmer overens med dansk praksis.

I alle tre studier var der mulighed for at øge dosis, såfremt patienten oplevede gentagne spontane blødninger/manglende blødningskontrol. For damoctocog alfa pegol og efmoroctocog alfa var der derudover mulighed for at forkorte dosisintervallet.

I studiet af damoctocog alfa pegol blev patienter med høj blødningsrisiko ekskluderet fra den ovenfor valgte behandlingsarm. Fagudvalget vurderer derfor, at der i sammenligningen af effekt mellem lægemidlerne skal tages højde for, at studiepopulationen i studiet af damoctocog alfa pegol, som udgangspunkt har en lavere blødningsrisiko, hvilket kan skævvride sammenligningen med komparatorerne til fordel for damoctocog alfa pegol.

#### 9.1.2 Resultater og vurdering

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

Som det fremgår af afsnit 5, baserer resultaterne sig på en narrativ sammenstilling af data.

### Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk)

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili er at sikre et konstant faktorniveau i blodet og derved forebygge både livstruende blødninger og gentagne ledblødninger med deraf følgende ledskader og senere invaliditet. ABR reflekterer det samlede antal blødninger pr. år, herunder både spontane blødninger, ledblødninger og livstruende blødninger. Fagudvalget finder, at en forskel i median ABR på 3 er klinisk relevant.

**Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: ABR**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater (Inter quartile range IQR)
Absolutte forskelle	3 blødninger per år (median)	Damoctocog alfa pegol 1,9 (0,0; 4,2) Rurioctocog alfa pegol 1,9 (0,0; 5,8) Efmoroctocog 1,6 (0,0; 4,7)
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Den mediane ABR for damoctocog alfa pegol er på niveau med begge komparatorer (forskul 0-0,3) og ligger dermed under den mindste klinisk relevante forskel.

Patienterne var dog, som nævnt i afsnit 6.1.1., ikke sammenlignelige mht. blødningsrisiko, da man i studiet af damoctocog alfa pegol havde fraselekeret patienter med den højeste blødningsrisiko. Det understreges af forskelle i baselinekarakteristika for patienter i tidligere profylakse, hvor ABR 12 måneder før studiet var lavere for damoctocog alfa pegol sammenlignet med efmoroctocog alfa (3 vs. 6).

Baseret på den absolutte forskel vurderer fagudvalget, at damoctocog alfa pegol giver **ingen klinisk merværdi** for effektmålet ABR i sammenligning med de to komparatorer.

### Inhibitor (kritisk)

Inhibitor betyder, at patienten danner neutraliserende antistoffer mod FVIII-præparatet, så præparatet ikke længere har nogen virkning. Inhibitor er derfor et kritisk effektmål. Inhibitor ses dog sjældent hos patienter, som tidligere har været i behandling med et FVII-præparat, og man vil derfor normalt ikke forvente at se nogle tilfælde af inhibitor i de kliniske registreringsstudier.

Der var ingen tilfælde af inhibitor i de tre inkluderede hovedstudier (inkl. alle behandlingsarme) [4,5,6] eller i opfølgingsstudierne [8,9,11].

Da den mindste klinisk relevante forskel var sat til 2 tilfælde af inhibitor og resultatet var 0, vurderer fagudvalget, at effektmålet *inhibitor* giver **ingen kliniske merværdi** i sammenligning med de to komparatorer.

### Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

Venøse tromboemboliske episoder er i klinikken set under behandling med FVIII hos fx patienter som gennemgår kirurgiske indgreb, men er sjældent forbundet med FVIII-præparat i sig selv.

Der var ingen tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli i studierne [4,5,6]. Da den mindste klinisk relevante forskel var 2 tilfælde og resultatet var 0, vurderer fagudvalget, at effektmålet *alvorlig venøs tromboemboli* giver **ingen kliniske merværdi**.

### Livskvalitet (vigtig)

Der foreligger ikke publicerede data på livskvalitet for damoctocog alfa pegol for de enkelte behandlingsarme i studiet. EPAREN angiver kun livskvalitet samlet for de fire profylaksearme, og derfor kan den kliniske merværdi ikke vurderes for dette effektmål.



### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er **meget lav**. Dette skyldes, at der er tale om en indirekte sammenligning imellem studier af lav til meget kvalitet, og at hhv. den indirekte sammenligning og forskelle i patientkarakteristika (blødningsrisiko) vil medføre en nedgradering af evidenskvaliteten yderligere to 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 2 for vurdering af risiko for bias.

## 10 Andre overvejelser

I dette afsnit foretager fagudvalget en klinisk vurdering af fordele og ulemper ved damoctocog alfa pegol for patienter med vanskelig veneadgang eller gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger. Herudover vurderer fagudvalget sammenligningsdosis samt lægemiddelrelaterede og fremstillingsmæssige forhold, som jf. protokollen kan være af mulig betydning for vurderingen.

### ***Patienter med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger***

For patienter med gentagne blødninger på et standard FVIII-præparat vil det oftest være nødvendigt at forkorte dosisintervallet, så lægemidlet administreres hver 2. dag og i nogle tilfælde dagligt, så patienten opnår en højere dalværdi.

For damoctocog alfa pegol er der data for 13 patienter med gentagne gennembrudsblødninger ( $\geq 2$  blødninger på 10-ugers behandling med 25 IE/kg x 2 ugentlig), som blev fraselekeret og fulgt i en separat studiearm. Dosis i denne studiearm var 30-40 IE x 2 ugentlig. Den mediane ABR var 4,1 (IQR 2,0; 10,6), hvilket er højere sammenlignet med patienterne i den randomiserede studiearm, hvor lægemidlet blev anvendt hver 5. dag (1,9).

Gennemsnitdosis blev opgjort til 39 IE/kg per infusion og ugentlig dosis til 86 IE/kg (beregnet ud fra den oplyste dosis per år) [4]. Det medfører overvejelser, om den i produktresuméet anbefalede maksimale dosis (80-84 IE/kg per uge) er i underkanten hos patienter med høj blødningsrisiko, hvilket også FDA har påpeget [12].

Fagudvalget vurderer, at effekten af damoctocog alfa pegol formentlig er ligeværdig med andre EHL-præparater hos patienter med gentagne gennembrudsblødninger. Klinikerne skal dog være opmærksomme på, at der kan være patienter med høj blødningsrisiko, hvor den anbefalede maksimale dosis i produktresuméet for damoctocog alfa pegol ikke er tilstrækkelig til at opnå sufficient blødningskontrol, da patienter med høj blødningsrisiko havde højere ABR i studiet.

### ***Patienter med vanskelig veneadgang***

For patienter med vanskelig veneadgang, kan det være en fordel at give et præparat med et langt doseringsinterval, så antallet af infusioner nedsættes [1].

Den kliniske udfordring er at identificere de patienter, der kan have gavn af et længere doseringsinterval, uden at man går på kompromis med effekten.

### *Ugentlig dosering med damoctocog alfa pegol*

I studiet af damoctocog alfa pegol var den mediane ABR 3,9 (IQR 0,0; 6,5) ved dosering hver 7. dag og dermed klinisk ringere end dosering hver 5. dag, hvor ABR var 1,9. Det understreges af, at 11 ud af 43 patienter havde utilstrækkelig blødningskontrol ved dosering hver 7. dag og derfor overgik til et kortere dosisinterval. ABR for de sidste 32 patienter med lav blødningsrisiko blev i en ikke-præsificeret analyse opgjort til 1 (IQR 0,0; 4,3). I den upublicerede langtidsopfølgning forblev 23 patienter på ugentlig dosering svarende ca. halvdelen af patienterne i den oprindelige studiearm [9].

Da der ikke foreligger præspecificerede kriterier, som beskriver, hvordan de kliniske karakteristika for den velbehandlede subgruppe adskiller sig fra den restgruppe, som havde utilstrækkelig blødningskontrol på ugentlig dosering, kan fagudvalget ikke på forhånd udpege, hvilke patienter der vil være velbehandlet på ugentlig dosering. Fagudvalget bemærker, at FDA på denne baggrund helt har fjernet muligheden for ugentlig dosering fra deres produktresumé. FDA konkluderer desuden, at størrelsen af ABR ved ugentlig dosering er klinisk uacceptabel [12, 13].

### *Ugentlig dosering med efmoroctocog alfa*

I studiet af efmoroctocog alfa indgik en studiearm med 24 patienter, hvor efmoroctocog alfa blev administreret med 65 IE/kg en gang om ugen. Den mediane ABR var 3,6 (IQR 1,9; 8,4) [5] og således på niveau med ABR ved ugentlig dosering af damoctocog alfa pegol. I opfølgningsstudiet af efmoroctocog alfa forblev de fleste (16 ud af 19) på det ugentlige regime [8].

### *Ugentlig dosering med rurioctocog alfa pegol*

Der er ikke data for rurioctocog alfa pegol for ugentlig dosering.

### *Konklusion vedr. patienter med vanskelig veneadgang*

Fagudvalget vurderer, at damoctocog alfa pegol kan anses for et ligeværdigt valg (ingen klinisk merværdi) sammenlignet med efmoroctocog alfa pegol hos voksne og børn  $\geq 12$  år med vanskelig veneadgang, hvor det kan være en fordel med et længere doseringsinterval.

Vanskelig veneadgang er ofte et problem hos mindre børn, og her anvendes efmoroctocog alfa, fordi damoctocog alfa pegol og rurioctocog alfa pegol kun er godkendt til børn fra 12 år og opefter.

### **Sammenligningsdosis**

Det gennemsnitlige faktorforbrug var lavere i studiet af damoctocog alfa pegol end i studierne af rurioctocog alfa pegol og efmoroctocog alfa (jf. tabel 3), men patienterne havde som sagt også en lavere blødningsrisiko. Fagudvalget finder derfor, at det gennemsnitlige faktorforbrug ikke afspejler det sande ækvivalente dosisforhold mellem lægemidlerne.

ABR og det gennemsnitlige faktorforbrug var på samme niveau i de to studiearme, hvor damoctocog alfa pegol og efmoroctocog alfa begge blev givet én gang om ugen (67 og 66 IE/kg) [3,5]. Det taler for, at man skal anvende det samme antal enheder af de to lægemidler for at opnå samme effekt.

Fagudvalget vurderer derfor, at de tre lægemidler er sammenlignelige enhed til enhed.

### *Struktureret gennemgang af lægemiddelhåndterings- og fremstillingsmæssige forhold*

Fagudvalget har iht. protokollen foretaget en struktureret gennemgang af følgende forhold for damoctocog alfa pegol (se bilag 2):

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

Fagudvalget har i gennemgangen ikke fundet forhold, som influerer på vurderingen af den kliniske merværdi af damoctocog alfa pegol.

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at damoctocog alfa pegol (Jivi) til profylaktisk behandling af hæmofili A giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Evidensens kvalitet er meget lav.

Fagudvalget har lagt vægt på, at der ikke er vist klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne for det kritiske effektmål ABR i en sammenlignelig patientpopulation.

For det kritiske effektmål inhibitor og det vigtige effektmål venøs tromboemboli var der 0 hændelser i alle studier. Derfor vurderer fagudvalget, at der ikke er forskelle mellem lægemidlerne for de to effektmål. Forskelle i Livskvalitet mellem lægemidler kunne ikke vurderes pga. manglende data.

Fagudvalget vurderer, at lægemidlerne i klinisk praksis er sammenlignelige enhed til enhed beregnet for en gennemsnitlig ugentlig dosis. Da studiedesignet for damoctocog alfa pegol selekterer patienter med lav blødningsrisiko, vurderer fagudvalget, at den dosis, der giver sammenlignelig effekt med de to komparatorer, i praksis er højere, end den gennemsnitsdosis studiet afspejler.

Klinikerne kan ikke, på baggrund af de kliniske karakteristika i studiet, skelne mellem hvilke patienter der vil opnå succesfuld behandling med dosering hver 7. dag og hvilke der vil fejle på dette regime. Derfor vurderer fagudvalget, at der i praksis er få patienter, der ved behandlingsstart bør tilbydes damoctocog alfa pegol hver 7. dag.

## 12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at damoctocog alfa pegol (Jivi) til profylaktisk behandling af hæmofili A giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Evidensens kvalitet er meget lav.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning for hæmofili fra RADS fra 2016. Medicinrådet er i gang med at udarbejde en ny behandlingsvejledning for hæmofili A, hvor man bl.a. vil tage stilling til, hvordan damoctocog alfa pegol (Jivi) og andre nyere lægemidler skal indplaceres i relation til de lægemidler, der indgår i RADS-vejledningen.

## 14 Referencer

1. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. RADS november 2016. <http://rads.dk/media/4111/bgn-haemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Nordic Hemophilia Guidelines. [http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia\\_2017.pdf](http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf)
3. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili. Gældende fra 1. april 2018.
4. Reding M.T. et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2017;15(3): 411-419.
5. Konkle, B.A. et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015; 126(9): 1078-1085.
6. Mahlangu, J. et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123, 317-325
7. Wyrwich, K.W. et al. (2016) Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Hemophilia* 22(6): 866-872.
8. Nolan, B. J. et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with hemophilia A. *Hemophilia* 2016; 22(1): 72-80.
9. Thomson, G., et al. (2018) Effective protection for >5 years with BAY 94-9027 prophylaxis: interim results from the PROTECT VIII extension trial, in 11th Annual Congress, European Association for Hemophilia and Allied Disorders: Madrid, Spain.
10. Lalezari, S., Linardi, C. and Enriquez, M. (2018) BAY 94- 9027 prophylaxis improves quality of life: Haemo- QoL- A data from the PROTECT VIII study, in World Federation of Haemophilia. Glasgow, Scotland
11. EMAs *European public assessment report* (EPAR) for Jivi
12. FDA Clinical review. Jivi. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/UCM621642.pdf>
13. FDA Summary of Product Characteristics for Jivi.

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<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
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
Peter Kampmann Overlæge, lægefaglig teamleder	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Jennifer Anna Fey Andresen. Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Finder det ikke længere relevant at have en kandidat i fagudvalget</i>	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
To patienter	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig) Mette Hollensted (projektdeltager) Anne Sofie Gram (projektdeltager) Ilse Linde (koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 16 Versionslog

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

## Bilag 1: Tabeller over aktuelle FVIII-produkter med forlænget halveringstid

I det følgende ses skematiske oversigter over fremstillingsmæssige og lægemiddelhåndteringsmæssige forhold. For yderligere oplysninger om damoctocog alfa pegol henvises til den endelige ansøgning (s. 15-16) samt det godkendte produktresumé.

**Tabel 1: Oversigt over fremstillingsdetaljer (bilag i RADS-vejledningen [1])**

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
<b>Rekombinante FVIII-præparater</b>									
<b>B02BD02</b>	Elocta	efmoroctocog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitets-kromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-
	Adynovi	rurioctocog alfa pegol	Shire	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Nej	-
	Jivi	damoctocog alfa pegol	Bayer	BHKC celler	Nej	nNej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-

Forkortelser: HEK (Human Embryonic Kidney).

**Tabel 2: Produktstyrker og –holdbarhed (ifølge oplysninger fra produktresuméerne) (tabel 9.1 i RADS-vejledningen [1])**

ATC		Styrke						Holdbarhed		
		250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	3000 IE	I køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
<b>Faktor IX</b>										
<b>B02BD02</b>	Elocta	x	x	x	x	x	x	36 mdr. 2-8°C	6 mdr. ≤ 30°C	6 timer ≤ 30°C
	Adynovi		x	x		X		24 mdr. 2-8°C	3 mdr. ≤ 30°C	3 timer
	Jivi	x	x	x		x	x	24 mdr. 2-8°C	6 mdr. ≤ 25°C	3 timer

\*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-vejledningen [1])**

Produkt	Indholdsstof	FVIII potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Jivi	damoctocog 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

### Andre oplysninger om lægemidlet

#### *Medfølgende utensilier*

Pulver i et hætteglas med 10 ml solvens (type-I-glas med gummiprop). Derudover medfølger rekonstitutions-system med en præfyldt injektionssprøjte med 2,5 ml solvens (type-1-glas med gummiprop), en stempel-sprøjte og en adapter med filter samt et venipunktur injektionssæt.

Medfølgende utensilier omfatter to plastre, to afsprøjtningsservietter og to gazebind.

#### *Pakningens størrelser*

Pakningerne måler cirka 104x65x54 mm. Pakningernes størrelser vurderes at være håndterbare for patienten.

#### *Infusionshastighed*

Damoctocog alfa pegol administreres intravenøst over 2 til 5 minutter afhængigt af det totale volumen. Den maximale infusionsrate er 2,5 ml per minut. Damoctocog alfa pegol skal anvendes inden for tre timer fra rekonstituering.



## Bilag 2: Cochrane Risk of Bias

### Cochrane risk of bias for In Non-Randomized Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool

BAY 94-9027, [NCT01580293 \(PROTECT III\)](#)

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

Bias	Risk of bias	Elaboration
<b>Confounding</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	In this multicenter, partially randomized open-label study there is no information on confounder and therefore there is a potential of risk of bias.
<b>Selection of participants into the study</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High</li> </ul>	<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>
<b>Classification of interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The interventions are clearly defined.
<b>Deviations from intended interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	There is a moderate risk of bias due to the challenging treatment-assignments, which influenced the intended interventions.
<b>Missing data</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	A total of 134 patients were treated in the study, and there is data for 126 of them (94 %).
<b>Measured outcomes</b>		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
<b>Selection of reported results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High</li> </ul>	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).
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>High</b></li> </ul>	<b>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.</b>

Adynovi, [NCT01736475](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01736475)

([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
<b>Confounding</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	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.
<b>Selection of participants into the study</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	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.
<b>Classification of interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly described.
<b>Deviations from intended interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
<b>Missing data</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High</li> </ul>	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.
<b>Measured outcomes</b>		
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
<b>Selection of reported results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High</li> </ul>	Median ABR only reported for 101 of the 121 patients included in the study (Clinicaltrials.gov ID NCT01736475).
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>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.</b>

*Elocta*, [NCT01181128](#)

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

Bias	Risk of bias	Elaboration
<b>Confounding</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	It is not possible to assess confounding in a single arm study, and therefore there is a risk of bias.
<b>Selection of participants into the study</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	There is a risk of self-selection bias based on the patients' possibility to enter the prophylactic arm (arm of interest).
<b>Classification of interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly defined.
<b>Deviations from intended interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
<b>Missing data</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	117 out of 118 patients were included in analyses.
<b>Measured outcomes</b>		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
FVIII activity	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
<b>Selection of reported results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests bias in the selection of reported results. (Clinicaltrials.gov ID NCT01181128).
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>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.</b>

Annegret Trinczek  
Health Economist

Bayer AS  
Gustav III's Boulevard 56  
SE-169 26 Solna  
Sverige

Phone: +46 70 949 43 17  
E-mail: annegret.trinczek@bayer.com

Medicinrådets sekretariat  
Dampfærgevej 27-29  
2100 København

Date: 2019-01-21

Application for the assessment of clinically  
added value of Jivi<sup>®</sup> (damoctocog alfa pegol)  
for the following indication:

Treatment and prophylaxis of bleeding in previously treated patients  $\geq 12$  years of age with hemophilia A  
(congenital factor VIII deficiency).

## Contents

<b>1</b>	<b>Product information</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Abbreviations</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Summary</b> .....	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Literature search</b> .....	<b>6</b>
4.1	<b>Relevant studies</b> .....	<b>7</b>
4.2	<b>Main characteristics of included studies</b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Clinical question - What is the clinical added value of damoctocog alfa pegol in comparison to other FVIII products with an extended half-life?</b> .....	<b>8</b>
5.1	<b>Presentation of relevant studies</b> .....	<b>8</b>
5.1.1	<b>Differences between PROTECT-VIII, A-LONG and PROLONG-ATE trials</b> .....	<b>10</b>
5.2	<b>Results per study</b> .....	<b>11</b>
5.2.1	<b>Comparative analyses</b> .....	<b>13</b>
<b>6</b>	<b>Other considerations</b> .....	<b>15</b>
<b>7</b>	<b>References</b> .....	<b>17</b>
<b>8</b>	<b>Appendices</b> .....	<b>18</b>

# 1 Product information

**Table 1 Overview of the pharmaceutical**

Proprietary name	Jivi®
Generic name	damoctocog alfa pegol
Marketing authorization holder in Denmark	Bayer A/S
ATC code	B02BD02
Pharmacotherapeutic group	Antihæmorrhagics, blood coagulation factor VIII
Active substance(s)	damoctocog alfa pegol
Pharmaceutical form(s)	powder and solvent for solution for injection
Mechanism of action	<p>When infused into a patient with hemophilia, factor VIII binds to patient's von Willebrand factor. Activated factor VIII acts as a cofactor for activated factor IX, accelerating the conversion of factor X to activated factor X. Activated factor X converts prothrombin into thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot can be formed. Hemophilia A is a sex-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels or absence of factor VIII:C that results in bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as a result of accidental or surgical trauma. By replacement therapy the plasma levels of factor VIII are increased, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.</p> <p>Damoctocog alfa pegol is a PEGylated form of rFVIII. Site-specific PEGylation reduces clearance of factor VIII resulting in an extended half-life while maintaining the normal functions of the B-domain deleted rFVIII molecule. Damoctocog alfa pegol does not contain von Willebrand factor.</p>
Dosage regimen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 IU/kg every 7 days (once weekly)</li> <li>• 45-60 IU/kg every 5 days</li> <li>• 30-40 IU/kg two times per week</li> </ul>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Treatment and prophylaxis of bleeding in previously treated patients ≥ 12 years of age with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency).
Other approved therapeutic indications	N/A
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	N/A
Packaging	250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU and 3000 IU powder and solvent
Orphan drug designation	No

## 2 Abbreviations

ABR	Annual Bleeding Rate
ED	Exposure Days
EHL	Extended Half-Life
EMA	European Medicines Agency
FVIII	Factor VIII
HRQoL	Health-Related Quality of Life
IU	International Unit
PK	Pharmacokinetics
PTP	Previously Treated Patients
SmPC	Summary of Product Characteristics



### 3 Summary

Jivi® (damoctocog alfa pegol) has received approval by the European Medicines Agency (EMA) November 2018. The indication for Jivi® is: Treatment and prophylaxis of bleeding in previously treated patients  $\geq 12$  years of age with hemophilia A.

In the PROTECT-VIII trial, Jivi® consistently showed that it is an efficacious and safe FVIII-product for the treatment of hemophilia A in patients  $\geq 12$  years [1]. Jivi® differs from other FVIII-products by offering several possibilities when it comes to dosing (meaning both dose volume and dose interval), being the only FVIII-product indicated for once weekly dosing in Hemophilia A. Jivi® offers flexible dose intervals while maintaining a narrow dosing range, which means that the range from the lowest dose volume and least frequent interval to the greatest dose volume and most frequent interval. The prophylaxis dosing regimen can be tailored to the patient's individual bleeding tendency, as recommended by the Nordic Hemophilia Guidelines, while maintaining a predictable consumption, ensuring budget predictability.

Relevant comparators, as determined by the Medicine Council, are Elocta® and Adynovi, whose clinical effect has been studied in the A-LONG trial and PROLONG-ATE trial respectively [2].

Jivi® shows an annual bleeding rate (ABR) comparable to other FVIII-products. There are differences between trials mainly in study populations, study designs, dosing regimens and follow-up times. For example, the A-LONG trial allowed increases and decreases of the dose interval and dose volume, the PROTECT-VIII trial allows only an increase in dose interval and dose volume while PROLONG-ATE did not allow for changes in intervals and dose volume [1,3,4]. Differences are discussed and comparisons made accordingly.

As outlined in Bayer's pre-application, we expect Jivi® to gain the same clinical value as compared to Elocta®, as clinical outcomes and safety measures cannot scientifically be distinguished according the requirements by Medicine Council. Jivi® is the only FVIII indicated for once weekly dosing and is expected to be used slightly differently compared to the comparators. Additionally, Jivi® has a narrow dosing range, ensuring predictability both for budgets and FVIII consumption.

## 4 Literature search

### Method

A literature search is performed according to the protocol developed by the Medicine Council for the evaluation of clinical added value of Jivi® (damoctocog alfa pegol) for the treatment of patients with hemophilia A. According to the protocol, Jivi® shall be compared to Elocta® (efmoroctocog alfa) and Adynovi® (rurioctocog alfa pegol) in patients (≥12 years old) with hemophilia A and with focus on the clinical outcomes specified in the protocol.

An electronic search was run in PubMed (MEDLINE) and Cochrane Central on the 4<sup>th</sup>-6<sup>th</sup> December 2018. The search included all the search terms described in the protocol including different spelling and synonyms. Articles that studied either the intervention described and/or the comparator/s within the field of hemophilia A were searched. The search strategy is outlined in the Appendix A1.

Titles and abstracts were reviewed according to the inclusion criteria explained in the protocol, PICO-factors and summaries in table A1 (Appendix A1). Articles that met the inclusion criteria are included for full-text reading. In case the abstract is not available or if the relevance is unclear, then the articles are included for full-text reading. Articles that are excluded after full-text reading are listed including the reasons for exclusion in table A2 (Appendix A1). A flow diagram showing the number of references identified and the number of included and excluded references is found in figure A1 (Appendix A1).

In addition, EMA's relevant scientific discussion was consulted.

### Results

A literature search is done in PubMed (Medline) and Cochrane on Jivi®, Elocta® and Adynovi® used within hemophilia A. The search results in 134 articles, of which 12 are relevant for full-text reading. Five articles meet the inclusion criteria and are listed (section 4.1.) and described (section 4.2.). This document follows the application form developed by the Medicine Council (version 2).

The differences in trial design, patient characteristics, dosing and study follow-up time, outlined in section 5.1.1, mean than an indirect comparison is not relevant. Instead the clinical relevant outcomes described in the protocol are compared in a narrative analysis (section 5.).

## 4.1 Relevant studies

**Table 2 Relevant studies included in the assessment**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Konkle, B.A. et al. (2015). <b>Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A.</b> Blood 126(9): 1078-1085.	PROLONG-ATE	NCT01736475	Jan 2013 - July 2014
Mahlangu, J. et al. (2014) <b>Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A.</b> Blood 123, 317-325	A-LONG	NCT01181128	Nov 2010 - Aug 2012
Nolan, B. J. et al. (2016). <b>Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with hemophilia A.</b> Hemophilia 22(1): 72-80.	ASPIRE	NCT01454739	This was an extension study of the A-LONG trial, which interim results were analysed on the 6th January 2014.
Reding, M.T. et al., <b>Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII.</b> J Thromb Haemost. 15(3): p. 411-419.	PROTECT-VIII	NCT01580293	April 2012 - June 2014
Wyrwich, K.W. et al. (2016). <b>Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies.</b> Hemophilia 22(6): 866-872.	A-LONG		Nov 2010 - Aug 2012

Note that the previous column "Relevant for clinical question" in the application form was deleted as only one clinical question is to be answered.

## 4.2 Main characteristics of included studies

Appendix 2 shows information on study characteristics for each included study by:

- Study type
- Study design
- Method of randomization
- Baseline characteristics
- Patient inclusion and exclusion criteria
- Method of analysis
- Follow-up time.

## 5 Clinical question - What is the clinical added value of damoctocog alfa pegol in comparison to other FVIII products with an extended half-life?

In this section, the studies, that are used to answer this clinical question, are summarized by the relevant intervention and comparator. As the protocol outlines the intervention as prophylactic treatment, this application focuses exclusively on the prophylaxis arms for each treatment alternative.

The designs, aims and methods of the relevant studies are shortly summarized followed by a presentation of the differences between the trials (section 5.1.) Finally the results per study and a narrative comparison are presented (section 5.2).

### 5.1 Presentation of relevant studies

#### Relevant studies on Jivi®

##### Phase-II/III: PROTECT-VIII Trial [1]

The PROTECT-VIII study is a multinational, partially randomized, open-label phase-II/III study, with a follow-up time of 36 weeks. The aim is to evaluate the pharmacokinetics (PK), efficacy, and safety of Jivi® in previously treated patients (PTP) with severe hemophilia A. Part A of the study is a PK, efficacy, and safety study. The other part of the study, that evaluates the efficacy and safety of Jivi® for hemostasis during major surgery, is not included in this document [1].

The primary endpoint is median ABR, defined as the sum of spontaneous (joint/muscle) and trauma bleedings for the 26 week post-run-in (week 11-36) period. Secondary outcomes are listed in Table A8 (Appendix 2) [1].

The trial is designed to optimize prophylaxis dosing (both volume and interval) for each patient, by taking PK-data and bleeding phenotype into account. Bleedings are observed during a 10 week run-in period. Patients are subsequently separated by the number of spontaneous breakthrough bleedings (defined as joint or muscle bleedings and no identified trauma). Patients with two or more spontaneous breakthrough bleedings are not eligible for randomization but remained on twice weekly dosing at a dose of 30 to 40 IU/kg for the remaining 26 weeks of the study. [1]

Patients eligible for randomization could be treated according to one of four alternatives:

- on-demand
- twice weekly
- every 5 days
- once weekly

Dose intervals are described in table 3. Study completion is defined as the patient remaining in the same treatment arm, meaning the same dose frequency, throughout week 36 [1].

Patients were allowed a one-time change to a more frequent dosing regimen, but the period after switch was not included in the final calculation of ABR. [1]

Within the PROTECT-VIII Trial, data on HRQoL, measured with Haemo-QoL-A, at baseline and week 36 were collected and published separately [6].

#### The Extension phase of PROTECT-VIII Trial [7]

Of 134 patients included in the main PROTECT-VIII trial, 107 prophylaxis patients are continued into the extension phase with the purpose of collecting additional safety and efficacy data. At data cut-off, the median follow-up is 3.2 years and the total treatment duration is up to 5.2 years (main study plus extension) [7].

Patients have the option to switch treatment regimen at the start of the extension study according to the following groups:

- on demand
- twice weekly
- every 5 days
- once weekly
- variable frequency

The variable frequency group is defined by patients who switched regimen during the extension, either by increasing or decreasing their frequency [7].

#### **Relevant studies on Elocta®**

##### Phase I-III: A-LONG Trial [4]

The A-LONG trial is a multinational, partially randomized phase I-III study. The follow-up time is set to 50 exposure days (ED). The aim is to evaluate the efficacy, safety and PK of Elocta® for prophylaxis treatment, treatment of acute bleeding and perioperative hemostatic control in patients with severe hemophilia A. The primary endpoints included, among others, median ABR and the development of inhibitors (see table A6 -Appendix 2) [4].

Patients could be treated according to three treatment alternatives:

- individual treatment
- weekly prophylaxis and
- on demand

Elocta® is not been approved for once weekly prophylaxis treatment. Due to lack of sufficient data, neither EMA nor any other approval agencies have approved this regimen. EMA has stated that neither the available PK-data nor clinical data indicate that Elocta would not be appropriate for a dosing interval of greater than every 5 days. Therefore, this treatment regimen is not been included in this document. All patients with previous prophylaxis treatment are enrolled in the treatment arm "individual treatment". Patients that are previously treated on-demand also had the option to enter this treatment arm. The dosing is presented later in Table 3. [4]

Dose volumes could be increased and the dose interval shortened when a patient experiences two spontaneous bleedings in an 8 week period. The median treatment duration for patients with individual treatment is 32.1 weeks [4].

##### The Extension phase of A-LONG Trial: ASPIRE-study [8]

From the A-LONG study, 150 patients are enrolled in the ASPIRE-study. This study aims to evaluate the long term efficacy and safety of Elocta® for both patients from the A-LONG trial, but also the Kids A-LONG trial. The median follow-up time is 80.9 weeks at the interim-analysis. Similar to the A-LONG trial, patients could be treated according to individualised, once weekly or on-demand treatment regimens. The ASPIRE study also includes a fourth arm called modified prophylaxis. This arm includes patients that cannot be treated

according to individualised or once weekly treatment regimens. According to Elocta's® label and the population defined in the protocol by the Medicine council, Bayer focuses on the individual treatment group and modified prophylaxis group only [8].

Patients in the individualised treatment arm could be treated either every 3-5 days with 25-65 IU/kg or twice weekly (20-65 IU/kg day 1 and 40-65 IU/kg day 4). Note that patients are allowed to change their treatment regimen both at enrolment and at any time during the study [8].

Primary outcome measures are [8]:

- development of inhibitors
- annual number of bleeding episodes

#### Health related Quality of life data: A-LONG and B-LONG trial [5]

In the A-LONG trial, HRQoL is collected as a secondary outcome and are published separately by Wyrwich et al (2016). The aim of the study is to show the mean reduction (improvement) from the baseline to week 28. HRQoL is measured with the disease specific measurement Haem-A-QoL [5].

#### **Relevant studies on Adynovi®**

##### Phase-III: PROLONG-ATE trial [4]

The PROLONG-ATE trial is a prospective cross-over, open-label phase I and multicentre open-label phase II/III study. The aim of the first part (phase I) is to evaluate the safety and PK-profile of single doses of Adynovi® compared to single doses of Advate®. The second part (phase-II/III) aims to evaluate the efficacy and safety of Adynovi® given as prophylaxis and as on-demand. The primary outcome is median ABR.

Patients who are enrolled in the trial are assigned according to previous treatment. However, after assigning 17 patients to the on-demand group, subsequent patients are assigned to the prophylaxis regimen. Dosing intervals are described in table 4. The exposure time to Adynovi® is  $\geq 50$  EDs or 6 month  $\pm 2$  weeks [4].

### 5.1.1 Differences between PROTECT-VIII, A-LONG and PROLONG-ATE trials

The trials are different in many aspects, most importantly in patient characteristics, study design and dosing regimen, definition of ABR and follow up time.

Patient characteristics differ: for example, a higher share of patients in the PROTECT-VIII trial had a history of target joints (73.1 percent) compared to the A-LONG trial (61.8 percent) and PROLONG-ATE trial (65.0 percent) [1,3,4]. Bleedings are not defined in the same manner across studies. The degree of joint disease is not specified and neither is life-time history of prophylaxis. The rate of patients previously on the on-demand regimen at base-line differ [1,3,4]. All these factors measure how patients are doing, and are known to have an impact on ABR, QoL, and other outcomes within hemophilia A.

Furthermore, there are differences in the study designs, such as the options for dosing-adjustment during the trials. In the A-LONG trial it has been possible to increase and decrease the dose interval (3-5 days) as well as the dose (up to 65IU/kg) during an 8-week period [3]. In the PROTECT-VIII trial, adjustment in dose volume and interval was recommended if patients experienced two or more spontaneous bleedings within a 10-week period, but only an upward adjustment was allowed. However, patients have not been able to

change their dosing regimen to a less frequent regimen [1]. Therefore it is not known if patients on a more frequent dosing regimen could have been better treated with a less frequent dosing regimen.

Table 3 below is showing different dosing regimens that are analysed in the phase-III trials for the intervention and comparators. Jivi® is the only FVIII product that is approved for once weekly treatment.

**Table 3. Dosing regimens in PROTECT-VIII trial, A-LONG trial and PROLONG-ATE trial [9,10,11]**

	<b>Jivi® (PROTECT-VIII)</b>	<b>Elocta® (A-LONG)</b>	<b>Adynovi® (PROLONG-ATE)</b>
<b>DOSING REGIMENS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Twice weekly 30-40 IU/kg not eligible for randomization (n=13)</li> <li>• Twice weekly 30-40 IU/kg eligible but not randomized (n=11)</li> <li>• Every 5 days 45-60 IU/kg (n=43)</li> <li>• Once weekly 60 IU/kg (n=43)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individualized (25 IU/kg on day 1 and 50 IU/kg on day 4 to start, followed by 25–65 IU/kg every 3–5 days, n=118)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Twice weekly 40–50 IU/kg (n=118)</li> </ul>

ABR has been defined differently:

- In the PROTECT-VIII trial, ABR has been measured as spontaneous bleedings (joint and/or muscle bleedings) and trauma bleedings [1].
- In the A-LONG trial, ABR has been defined as spontaneous (joint, soft tissue, and muscle bleedings) and trauma bleedings [3].
- In the PROLONG-ATE trial, ABR has been defined as joint or non-joint bleedings, with the causes defined as spontaneous, unknown or due to injury [4].

The studies also differ in follow-up time:

- The PROTECT-VIII trial lasted for 36 weeks, followed by an extension study with a median follow-up time of 3.2 years and max duration of up to 5.2 years [1,7].
- The A-LONG trial had a median treatment duration of 32.1 weeks, followed by an extension study with a median follow-up time of 80.9 weeks [3,8].
- The PROLONG-ATE trial had a follow-up time of 24 ±2 weeks. To our knowledge there is no extension study published on Adynovi® [4].

## 5.2 Results per study

The following presentation of the results, per treatment alternative and study, presents the outcomes specified in the protocol, namely: median ABR, occurrence of inhibitors, occurrence of serious vascular thrombotic events, and Quality of Life.

### Results for Jivi®

110 of the originally 114 prophylaxis patients completed the run-in period. Patients with less than two spontaneous (joint/muscle) bleedings during the run in period were randomized into either the regimen of every 5 day (45 IU/kg) or the regimen of once weekly (60 IU/kg). As 88 percent of the patients were eligible for randomization, both of these treatment arms were filled. Therefore, 11 patients eligible for randomization remained on the twice weekly dosing regimen, but were analyzed separately from the high-bleeders. Patients categorized as high bleeders, who were not eligible for randomization, remained on

twice weekly dosing regimen (30–40 IU/kg). Patient's non-eligible for randomization, had a higher ABR (4.1) compared to the other groups (Table 4). These findings were expected as those patients were predefined as high-bleeders (patients that have continuous breakthrough bleedings) [1]. Patients that were treated once-weekly throughout the trial had a low median ABR of 0.96 [1].

**Table 4. Annual Bleeding Rate during phase-III trial [1,7]**

	<b>Median ABR (IQR: min;max)</b>
All prophylactic regimens (n=110)	2.1 (0.0;6.1)
2 x weekly, not eligible for randomization (n=13)	4.1 (2.0;10.6)
2 x weekly, eligible for randomization (n=11)	1.9 (0.0;5.2)
Every 5 days (n=43)	1.9 (0.0;4.2)
Once-weekly, overall (n=43)	3.9 (0.0;6.5)
Once-weekly, remaining on regimen (n=32)	0.96 (0.0;4.3)

ABR = annualized bleeding rate; 2xw = two times weekly. IQR =Inter Quartile Range.

For the patients who remained on their regimen throughout the extension, ABR was further reduced. Across all patients on prophylaxis regimens (n=107), the median ABR was 1.6 (0.3-4.6). The median ABR for patients in the variable frequency groups, twice weekly, every 5 days, once weekly were 3.2 (1.2-6.4), 1.8 (0.8-3.6), 1.3 (0.0-4.6) and 0.7(0.0-1.6) respectively [7].

In both the phase-III trial and the extension study, the highest median ABR was found in patients following the twice-weekly regimen. The lowest median ABR was found in patients following the once-weekly regimen [1, 7].

No inhibitors (FVIII  $\geq$  0.6 BU mL<sup>-1</sup>) were detected in patients treated with Jivi® [1].

Data on HRQoL, measured with Haemo-QoL-A, at baseline and week 36 were available for 117 patients out of which 97 received prophylaxis treatment. Haemo-QoL-A is a disease-specific HRQoL assessment tool with 41 items, across six domains: Physical Functioning, Role Functioning, Worry, Consequences of Bleeding, Emotional Impact and Treatment Concerns and four independent items. Higher scores indicate higher HRQoL meaning less impairment. The median change of the total HAEM-A-QOL score showed an improvement of 2.5 from baseline to week 36. The greatest improvement was observed in patients who received prophylaxis once weekly and had previously been treated on demand [6].

### **Results for Elocta®**

Of the 165 patients enrolled in the A-LONG trial, 153 completed the trial. In the prophylaxis arm, 118 patients were enrolled and 117 patients completed the individualised prophylaxis regimen (25–65 IU/kg every 3–5 days). Of the patients in the prophylaxis arm, 55.1 percent required one adjustment of their dosing regimen. The median ABR for the prophylaxis arm was 1.6 (0.0-4.7). The extension trial showed that the median ABR was 0.66 (0.0-2.63) at a follow-up of 80.9 weeks. Results for the modified treatment arm, meaning patients that could neither be treated according to the regimen every 3-5 days or once weekly, had a median ABR of 1.97 (0.96-7.03) [8]. As previously described, the study design of the extension study allows patients to change treatment group both at enrolment and at any time during the study. At enrolment, 16.7 percent of the patients change treatment group and 11.3 percent change during the study period [4].



No study participants developed inhibitors (FVIII  $\geq$  0.6 BU mL<sup>-1</sup>) neither during the A-LONG trial nor during the ASPIRE study. Furthermore, the A-LONG trial does not report any serious vascular thrombotic events [4].

Data for HRQoL, measured with HAEM-A-QOL, are published separately [5]. Results for 46 patients on individualized prophylaxis are available, 12 of whom previously has been treated on-demand. The HAEM-A-QOL includes 46 items, across ten domains: Physical Health,' 'Feelings,' 'View of Yourself,' 'Sports & Leisure,' 'Work & School,' 'Dealing with Hemophilia,' 'Treatment,' 'Future,' 'Family Planning' and 'Partnership & Sexuality'. Higher scores indicate lower HRQoL. The mean reduction (improvement) during the trial was -3.2 (SD $\pm$ 9.9) (p=0.0336) [8].

### **Results for Adynovi®**

Of the 137 patients enrolled, 126 patients complete the phase-III trial. 120 patients are assigned to the prophylaxis treatment group (45 $\pm$ 5 IU/kg). 99 patients have previously been treated with prophylaxis therapy and 21 with on-demand. The median ABR for patients treated in the prophylaxis regimen is 1.9 (0.0-5-8) [4].

No cases of inhibitors (FVIII  $\geq$  0.6 BU mL<sup>-1</sup>) or serious vascular thrombotic events were reported in the trial [4]. In the PROLONG-ATE trial HRQoL was, to our knowledge, not measured with the requested measurement of the Medicine Council.

## **5.2.1 Comparative analyses**

Jivi® shows an ABR comparable to other FVIII products [1, 3, 4, 7, 8]. As mentioned earlier there are differences in study population, study design and dosing, see section 5.1.1. Bayer would like to shortly outline the results per study and relevant clinical outcomes requested by the Medicine Council.

In the A-LONG trial the median ABR is a together lumped value, where both patients that could tolerate a treatment interval of every three days and patients that could tolerate a treatment interval of every five days were included. The median ABR for these two patient groups was 1.6 [3].

Meanwhile in the PROTECT-VIII trial, all patients groups have been analysed separately. The trial has been designed to allocate patients to a treatment regimen according to the following differences:

- phenotype
- patients with continuous breakthrough bleedings (high bleeders)
- patients that can benefit from once weekly dosing interval (low bleeders)

For Jivi®, the median ABR was low for patients that were treated according to the dosing regimen of once weekly with 0.96 [1]. Patients with continuous breakthrough bleedings (high bleeders) have, as expected, a higher ABR of 4.1 [1]. Corresponding data cannot be found for Elocta® and Adynovi®, see Table 5 below, as prophylactic cohorts in the respective trial are constructed differently.

**Table 5. Median Annual Bleeding (IQR: min,max) rate according to clinical trial**

	Jivi® <b>PROTECT-VII</b> Reding et al. 2017, Thomson et al. 2018	Elocta® <b>A-LONG</b> Mahlangu et al. 2014	Adynovi® <b>PROLONG-ATE</b> Konkle et al. 2015
Follow-up time	36 weeks	50 Exposure doses	24±2 weeks
Individual treatment*	-	1.60 (0.00;4.70)	-
2x weekly	1.90 (0.00;5.20)	-	1.90 (0.00;5.80)
2x weekly (high bleeders)	4.10 (2.0;10.60)	-	-
1x weekly (low bleeders)	0.96 (0.00;4.30)	-	-
* Every 3-5 days			

The same rational accounts for Table 6 below, which shows the median ABR observed in the extension studies. For the patients treated with Jivi® and who remained on their regimen throughout the extension, ABR was further reduced. For example, patients treated once-weekly reduced their ABR from 0.96 to 0.7. Elocta® documented a together lumped ABR, including all patients treated within the interval of every three days up to every five days with a dosage of 25-65 IU/kg, being 0.66. Patients that could not benefit from this regimen have been analysed separately in the modified treatment arm showing an ABR of 1.97 [8]. Notably, the median follow-up time is more than twice for the extension study for Jivi® than the respective study for Elocta® [7, 8].

**Table 6. Median Annual Bleeding rate (IQR: min,max) according to extension study**

	Jivi® <b>PROTECT-VII</b> Thomson et al. 2018	Elocta® <b>A-LONG</b> Nolan et al. 2015	Adynovi® <b>PROLONG-ATE</b>
Follow-up time, median	3.2 years	80.9 weeks	not available
Individual treatment*		0.66 (0.00;2.63)	not available
Modified treatment**		1.97 (0.96;7.03)	
Variable frequencies#	3.20 (1.20;6.40)	-	
Every 5 days	1.30 (0.00;4.60)	-	not available
2x weekly	1.80 (0.80;3.60)	-	not available
1x weekly	0.70 (0.00;1.60)	-	not available
* Every 3-5 days, **patients that could not be treated every 3-5 days or once-weekly, # patients who switched regimens during the extension, either by increasing or decreasing their frequency			

In neither study any titer inhibitors or serious vascular thrombotic events occurred in any patients on any of the products concerned [1,3,4].

**Table 7. Occurrence of inhibitors and serious vascular thrombotic events**

	Jivi® <b>PROTECT-VII</b> Reding et al. 2017	Elocta® <b>A-LONG</b> Mahlangu et al. 2014	Adynovi® <b>PROLONG-ATE</b> Konkle et al. 2015
Inhibitors	0	0	0
Serious vascular thrombotic events	0	0	0

HRQoL data, has been collected for Jivi® and Elocta® in the respective phase-III trials. However, the tool of measurement differs between the studies. HRQoL in the PROTECT VIII was measured with the Haemo-QoL-A [6]. Meanwhile HRQoL in the A-LONG trial was measured with HAEM-A-QOL [5]. Results need to be interpreted differently for the respective instruments. As described in section 5.2, higher Haemo-QoL-A scores (used in the PROTECT VIII trial) indicate a higher HRQoL. The opposite is true for the Haem-A-QoL

(used in the A-LONG trial) where higher scores indicate a lower HRQoL. In addition, it can also be noted that the follow-up time for Jivi® was longer than for Elocta® and that the results for Elocta® include more patients previously treated on-demand (26.1 percent; 12 out of 46) than in the results for Jivi® (21.6 percent; 21 out of 97) [5,6]. Results for the median and/or mean change of HRQoL for Jivi® and Elocta® are presented in section 5.2.

## 6 Other considerations

In section 7 of the protocol, information was required regarding the administration and storage of Jivi®. This information is provided in Table A10-A13 (Appendix 3).

### **Virus-inactivation**

See Table A10. in Appendix 3

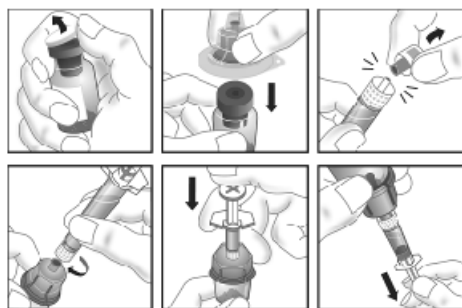
### **Storage and sustainability**

See Table A10. in Appendix 3

### **Reconstitution system (device)**

Jivi powder should only be reconstituted with the supplied solvent (2.5 mL water for injections) in the prefilled-syringe and the vial adapter. The medicinal product must be prepared for injection under aseptic conditions. If any component of the package is opened or damaged, this component is not to be used. After reconstitution the solution is clear and colorless and then drawn back into the syringe. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

The reconstituted product must be filtered prior to administration to remove potential particulate matter in the solution. Filtering is achieved by using the vial adapter.



### **Infusion rate**

Jivi is injected into a vein over 2 to 5 minutes depending on the total volume and your comfort level. The maximum rate is 2.5 mL per minute. Jivi should be used within 3 hours after reconstitution.

### **Assess of various package-sizes**

See Table A11. in Appendix 3

### **Treatment monitoring**

During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to confirm that adequate FVIII levels have been achieved. Individual patients may vary in their response to FVIII, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose volume based on bodyweight may require

adjustment in overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma FVIII activity) is indispensable.

When using an in vitro activated partial thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining FVIII activity in patients' blood samples, plasma FVIII activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay, which can result in over- or under-estimation of FVIII activity. It should be noted that there can be significant discrepancies between assay results obtained by specific reagents used in the aPTT based one stage clotting assay and the chromogenic assay. This is of importance when monitoring the FVIII activity of Jivi, and when changing laboratory and/or reagents used in the assay. This applies also for modified long acting FVIII products.

Laboratories intending to measure Jivi activity should check their procedures for accuracy. A field study has indicated that the FVIII activity of Jivi can be accurately measured in plasma using either a validated chromogenic substrate (CS) assay or a one-stage (OS) clotting assay using specific reagents. For Jivi some silica-based one-stage assays (e.g., APTT-SP, STA-PTT) may underestimate the FVIII activity of Jivi in plasma samples; some reagents, e.g. with kaolin-based activators, have the potential for overestimation.

The clinical effect of FVIII is the most important element in evaluating the effectiveness of treatment. It may be necessary to adjust the individual dosing at patient level in order to attain satisfactory clinical results. If the calculated dosing fails to attain the expected FVIII levels or if bleeding is not controlled after administration of the calculated dosage, the presence of a circulating FVIII-inhibitor or anti-PEG antibodies in the patient should be suspected.

#### **Package size**

The package size for Jivi® will be circa 104x65x54 mm.

#### **Included material in the package**

Each package of Jivi contains:

- 1 vial with powder (10 mL clear type 1 glass vial with grey bromobutyl rubber blend stopper and aluminium seal)
- 1 pre-filled syringe with 2.5 mL solvent (clear type 1 glass cylinder syringe with grey bromobutyl rubber blend stopper)
- 1 syringe plunger rod
- 1 vial adapter (with integrated filter)
- 1 venipuncture set

A PCP-pack will be delivered together with the product including two patches, two alcohol swaps and two compresses.

## 7 References

1. Reding, M.T. et al. (2017) Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost.* 15(3): p. 411-419.
2. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for damoctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A. Version 1.0. 2018.
3. Mahlangu, J. et al. (2014) Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 123, 317-325
4. Konkle, B.A. et al. (2015) Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 126(9): 1078-1085.
5. Wyrwich, K.W. et al. (2016) Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Hemophilia* 22(6): 866-872.
6. Lalezari, S., Linardi, C. and Enriquez, M. (2018) BAY 94- 9027 prophylaxis improves quality of life: Haemo-QoL- A data from the PROTECT VIII study, in World Federation of Haemophilia. Glasgow, Scotland
7. Thomson, G., et al. (2018) Effective protection for >5 years with BAY 94-9027 prophylaxis: interim results from the PROTECT VIII extension trial, in 11th Annual Congress, European Association for Hemophilia and Allied Disorders: Madrid, Spain.
8. Nolan, B. J. et al. (2016) Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with hemophilia A. *Hemophilia* 22(1): 72-80.
9. Bayer. Produktresumé - Jivi. 2018.
10. Sobi. Produktresumé - Elocta. 2017.
11. Shire. Produktresumé - Adynovi. 2018.

## 8 Appendices

### Appendix 1. Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
<b>Population</b>	Aged ≥12 years	Aged ≤12 years
<b>Intervention</b>	Jivi®, Elocta® and/or Adynovi®	
<b>Comparator(s)</b>	Any	No restrictions
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annual Bleeding rate (median)</li> <li>• Inhibitor (amount of inhibitors)</li> <li>• Serious events of thromboembolism</li> <li>• Quality of life measured in HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL</li> </ul>	
<b>Study design</b>	Interventional studies such as: Randomized control trials (phase I-III)*, observational studies	Non-interventionell studies Conference abstracts
<b>Language restriction</b>	English	
<b>Publication dates</b>	No restrictions	
<b>Human animal</b>	Human only	Non human

\*In the case that phase-III studies were available the respective phase I study was not included.

Table A2 Reason for exclusion of retrieved full-text articles

Reference	Reason for exclusion
Driessler, F., M. Miguelino, G. Pierce, R. Peters and J. Sommer (2017) <b>Evaluation of recombinant factor VIII Fc (Eloctate) activity by thromboelastometry in a multicenter phase 3 clinical trial and correlation with bleeding phenotype.</b> Blood coagulation & fibrinolysis 28, 540-550	Not reporting on clinical important outcomes that are defined in the protocol
Chowdary, P., Fosbury, E., Riddell, A., Mathias, M. (2016) <b>Therapeutic and routine prophylactic properties of rFactor VIII Fc (efraloctocog alfa, Eloctate®) in hemophilia A.</b> J Blood Med. 12;7:187-198.	No interventional study - discusses results from A-LONG study.
Nogami, K., Shima, M., Fukutake, K., Fujii, T., Taki, M., Matsushita, T., Higasa, S., Sato, T., Sakai, M., Arai, M., Uchikawa, H., Engl, W., Abbuehl, B., Konkle, B.A. (2017) <b>Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations.</b> Int J Hematol. 106(5):704-710.	Post-hoc analysis for A-LONG study determining the mean ABR in Japanese patients with severe Hemophilia A. Post-doc analysis are not to be included according to the MR-protocol
Nogami, K., Shima, M., Fukutake, K., Fujii, T., Taki, M., Matsushita, T., Higasa, S., Sato, T., Sakai, M., Arai, M., Uchikawa, H., Engl, W., Abbuehl, B., Konkle, B.A. (2018) <b>Correction to: Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-</b>	Correction of Post-hoc analysis for A-LONG study determining the mean ABR in Japanese patients with severe Hemophilia A

<p><b>life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations.</b> Int J Hematol. 107(1):123-124.</p>	
<p>Powell, J. S., N. C. Josephson, D. Quon, M. V. Ragni, G. Cheng, E. Li, H. Jiang, L. Li, J. A. Dumont, J. Goyal, X. Zhang, J. Sommer, J. McCue, M. Barbetti, A. Luk and G. F. Pierce (2012). <b>Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients.</b> Blood 119(13): 3031-3037.</p>	<p>Simulation study that incorporates results from A-Long trial</p>
<p>Quon, D.V., Klamroth, R., Kulkarni, R., Shapiro, A.D., Baker, R., Castaman, G., Kerlin, B.A., Tsao, E., Allen, G. (2017) <b>Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies.</b> Haemophilia. 23(1)</p>	<p>Post-doc analysis that aims to examine the relationship between annualized bleeding rates (ABRs) and physical activity level according to the data available from the A-Long study. Post-doc analysis are not to be included according to the MR-protocol</p>
<p>Shapiro, A., M. Ragni, R. Kulkarni, J. Oldenberg, A. Srivastava, D. Quon, K. Pasi, H. Hanabusa, I. Pabinger, J. Mahlangu, P. Fogarty, D. Lillicrap, S. Kulke, J. Potts, S. Neelakantan, I. Nestorov, S. Li, J. Dumont, H. Jiang, A. Brennan and G. Pierce (2014) <b>Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels.</b> Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 12, 1788-1800</p>	<p>Not reporting on clinical important outcomes that are defined in the protocol</p>

## Search strategies

Table A3. shows the search strategy used in PubMed. Key search terms were as defined in the protocol (including different spelling and substance name):

- Jivi®
- Elocta®
- Adynovi®
- Hemophilia A.

Table A3.- Search strategy - PubMed

Intervention	Search Strategy	Hits
Jivi®, Elocta® and Adynovi®	(((((Factor VIII[MeSH Terms]) AND (Factor VIII) OR (Factor Viii OR (FactorViii) OR (F8) OR (Factor 8) OR (FVIII) OR (FViii)) OR ((Hemophilia A[MeSH Terms]) AND (Hemophilia A) OR (Haemophilia A) OR (Hemophilia type A) OR (Haemophilia type A)))) AND (((adynovate) OR (adynovi) OR (bax855) OR ("bax 855") OR ("shp660") OR ("shp 660") OR ("rurioctocog alfa pegol") OR ("rurioctocog AND pegol") OR ("rurioctocog AND alpha AND pegol") OR ("PEG-rFVIII") OR ("pegylated AND full-length AND recombinant") OR ("PEG rFVIII")) OR ((Jivi) OR ("BAY 94-9027") OR ("94-9027") OR ("949027") OR ("94 9027") OR ("damoctocog AND alpha AND pegol") OR ("damoctocog AND alfa AND pegol")))) OR ((Elocta) OR (BIIB031) OR ("BIIB 031") OR ("efmoroctocog alfa") OR ("efmoroctocog AND alpha") OR ("rFVIII-Fc") OR ("fc-rfviii") OR ("rFVIII-Fc") OR ("Fc-fusion rFVIII") OR ("Fc-fusion rF8") OR ("Fc-fusion rFVIII") OR ("Fc-fusion rF8"))))	86

Table A4 Search strategy - Cochrane

Intervention	Search Strategy	Hits
Jivi®	((Hemophilia A) OR (Haemophilia A) OR (Hemophilia type A) OR (Haemophilia type A)):ti,ab,kw AND (((Jivi) OR ("BAY 94-9027") OR ("94-9027") OR ("949027") OR ("94 9027") OR ("damoctocog AND alpha AND pegol") OR ("damoctocog AND alfa AND pegol")): ti,ab,kw	14
Elocta®	((Hemophilia A) OR (Haemophilia A) OR (Hemophilia type A) OR (Haemophilia type A)):ti,ab,kw AND ((Elocta) OR (BIIB031) OR ("BIIB 031") OR ("efmoroctocog alfa") OR ("efmoroctocog alpha") OR ("rFVIII-Fc") OR ("fc-rfviii") OR ("rFVIII-Fc") OR ("Fc-fusion rFVIII") OR ("Fc-fusion rF8") OR ("Fc-fusion rFVIII") OR ("Fc-fusion rF8")): ti,ab,kw	18
Adynovi®	((Hemophilia A) OR (Haemophilia A) OR (Hemophilia type A) OR (Haemophilia type A)):ti,ab,kw AND AND ((adynovate) OR (adynovi) OR (bax855) OR ("bax 855") OR ("shp660") OR ("shp 660") OR ("rurioctocog alfa pegol") OR ("rurioctocog AND pegol") OR ("rurioctocog AND alpha AND pegol") OR ("PEG-rFVIII") OR ("pegylated AND full-length AND recombinant") OR ("PEG rFVIII")): ti,ab,kw	16



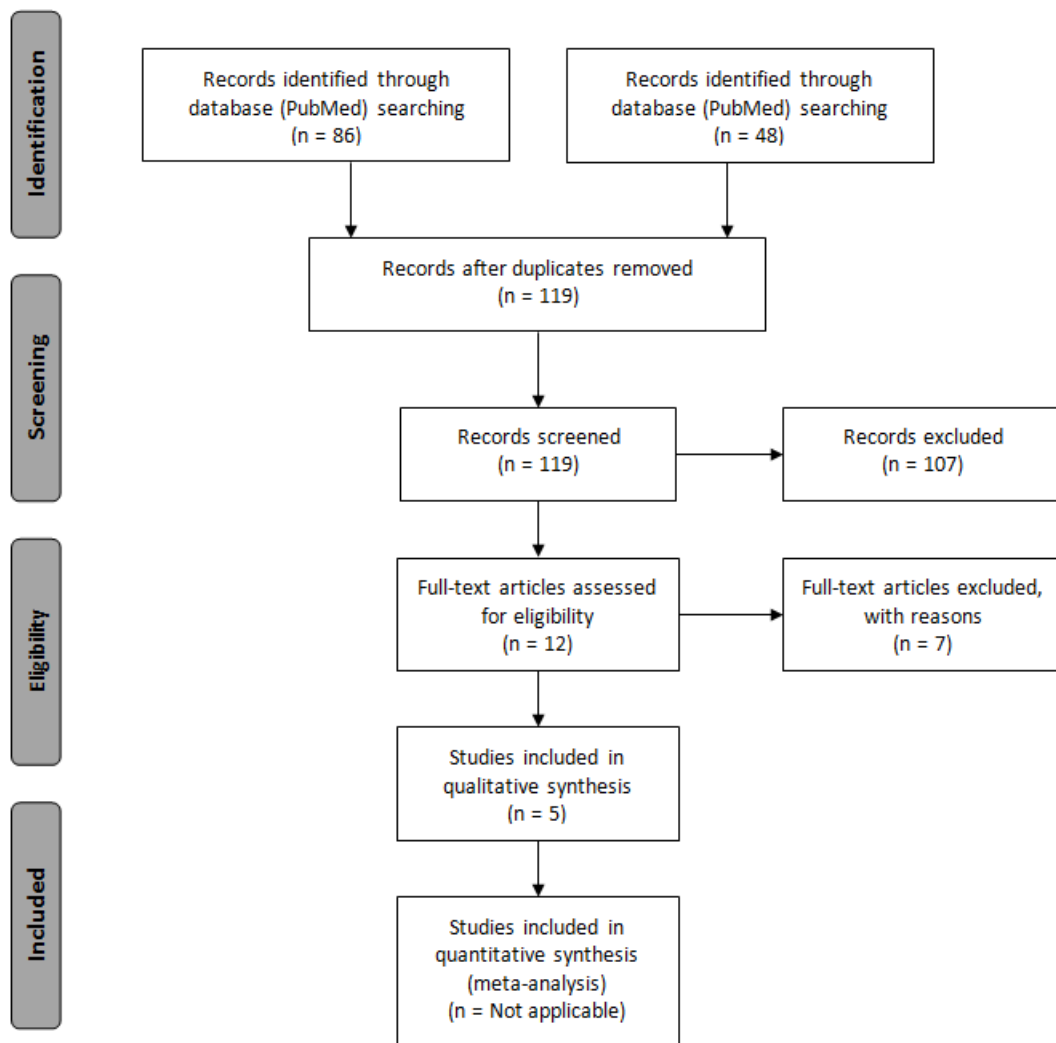


FIGURE A1. FLOW CHART

## Appendix 2. Main characteristics of included studies

Table A5 Study characteristics for the PROLONG-ATE trial

Trial name	PROLONG-ATE trial
NCT number	NCT01736475
Objective	To evaluate the efficacy and safety of prophylactic and on-demand treatment, as well as the PK-profile of BAX-855.
Publications – title, author, journal, year	Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Konkle, B.A. et al. Blood, 2015
Study type and design	Multicenter, open-label phase 2/3 study. Enrolled patients were assigned to treatments on the basis of their pre-study FVIII treatment regimen; on-demand group or prophylaxis group, however, once 17 subjects were assigned to on-demand treatment, subsequent subjects were assigned to the prophylactic group, regardless of their previous treatment regimen.
Follow-up time	Results represent 6 months $\pm$ 2 weeks exposure to Adynovi® (rurioktokog alfa pegol)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Main Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participant and/or legal representative has/have voluntarily provided signed informed consent</li> <li>Participant is 12 to 65 years old at the time of screening</li> <li>Participant is male with severe hemophilia A (Factor VIII (FVIII) clotting activity &lt; 1%) as confirmed by central laboratory at screening after the appropriate washout period or a documented FVIII clotting activity &lt;1%</li> <li>Participant has been previously treated with plasma-derived FVIII concentrates or recombinant FVIII for <math>\geq</math>150 documented exposure days (EDs)</li> <li>Participant is currently receiving prophylaxis or on-demand therapy with FVIII</li> <li>Participant is willing and able to comply with the requirements of the protocol</li> </ul> <p>Main Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participant has detectable FVIII inhibitory antibodies (<math>\geq</math> 0.6 Bethesda Units (BU) using the Nijmegen modification of the Bethesda assay) as confirmed by central laboratory at screening</li> <li>Participant has history of FVIII inhibitory antibodies (<math>\geq</math> 0.4 BU using the Nijmegen modification of the Bethesda assay or <math>\geq</math> 0.6 BU using the Bethesda assay) at any time prior to screening</li> <li>Participant has been diagnosed with an inherited or acquired hemostatic defect other than hemophilia A (eg, qualitative platelet defect or von Willebrand disease).</li> </ul>
Intervention	Intervention: Adynovi® (rurioktokog alfa pegol) Prophylactic treatment regimen: Twice weekly 45 ( $\pm$ 5) IU/kg On demand regimen: 10 to 60 ( $\pm$ 5) IU/kg

Baseline characteristics	<p>Age, years, median (min, max) 29 (12, 58)</p> <p>Weight, kg, median (min, max) 73.0 (39.5, 137.5)</p> <p>Race, n (%): White 103 (75.2); Asian 33 (24.1); Black/African American 1 (0.7)</p> <p>Presence of target joints, n (%) 93 (67.9)</p> <p>Presence of hemophilic arthropathy, n (%) 80 (58.4)</p> <p>Hepatitis C virus antibody positive, n (%) 76 (55.5)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Median annualized bleeding rate (ABR).</li> </ul> <p>Secondary endpoints were</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate of success of BAX 855 for Treatment of Bleeding Episodes</li> <li>• Average Number of BAX 855 Infusions Needed for the Treatment of Bleeding Episodes,</li> <li>• Number of Participants With ≤1, 2, 3, 4, 5, 6, or &gt;6 Month Time Intervals Between Bleeding Episodes or no Bleeding Episodes</li> <li>• Weight-adjusted Consumption of BAX 855</li> <li>• Safety</li> <li>• patient reported outcomes (PRO) and Quality of Life (QoL), pharmacokinetics</li> <li>• Change in Vital Signs From Screening</li> <li>• Changes in Clinical Chemistry Laboratory Assessments From Screening</li> <li>• Changes in Hematology Laboratory Assessments From Screening</li> <li>• Changes in Lipid Panel Assessments From Screening.</li> </ul>
Method of analysis	<p>Comparisons between prophylactic and on-demand treatment were based on ABR estimates from a negative binomial regression model, taking into account the treatment regimen, target joints and age at screening, and duration of the observation period for efficacy.</p>
Subgroup analyses	<p>No subgroup analysis has been performed.</p>

Table A6 Study characteristics for the A-LONG trial

Trial name	A-LONG trial
NCT number	NCT01181128
Objective	To evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of a recombinant FVIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for prophylaxis treatment, treatment of acute bleeding, and perioperative hemostatic control in previously treated patients with severe hemophilia A
Publications – title, author, journal, year	Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A", Mahlangu et al., Blood, 2014  Other publications related to the trial (that did not meet inclusion criteria) <ul style="list-style-type: none"> <li>• "rFVIII Fc for hemophilia A prophylaxis", Mahlangu et al., Expert Rev Hematol. 2018</li> <li>• "Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies", Wyrwich et al., Haemophilia, 2016</li> <li>• "Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A", Nolan, B. et al., Haemophilia, 2016</li> </ul>
Study type and design	Open-label, multicenter, partially-randomized phase-3 study in which patients were randomized to (1) individualized treatment every 3-5 days á 25-65 IU/kg (2) weekly prophylaxis á 65IU/kg and (2) episodic treatment á 10-50 IU/kg. Patients with previous prophylaxis could only be randomized to option 2 - individualized treatment. During the main study, dose adjustment was recommended if patients experienced two or more spontaneous bleedings within a 10-week period. Patients were allowed a one-time change to a more frequent dosing regimen, but the period after switch was not included in the calculation of the ABR. Patients were not able to change their dosing regimen to a less frequent regimen.
Follow-up time	The median treatment duration for arms 1, 2, and 3 were 32.1 (9-54), 28.0 (1-38) and 28.9 (15-32) weeks, respectively.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Main Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Male, ≥12 years of age with weight at least 40 kg</li> <li>• Diagnosed with severe hemophilia A, defined as &lt;1 IU/dL (&lt;1%) endogenous Factor VIII</li> <li>• History of at least 150 documented prior exposure days to any Factor VIII product ☑ Platelet count ≥100,000 cells/μL</li> </ul> Main Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of Factor VIII inhibitors</li> <li>• Kidney and liver dysfunction</li> <li>• Diagnosed with other coagulation disorder(s) in addition to hemophilia A</li> <li>• Prior history of hypersensitivity or anaphylaxis associated with any FVIII or IV immunoglobulin administration</li> </ul>
Intervention	The intervention was efmoroktokog alfa. The study enrolled 165 subjects into

	<p>1 of 3 treatment arms:</p> <p>Arm 1 –individualized prophylaxis of twice-weekly dosing; 25 IU/kg on day 1 and 50 IU/kg on day 4 to start, followed by 25-65 IU/kg every 3-5 days, n = 118</p> <p>Arm 2 –weekly prophylaxis of 65 IU/kg, n = 24</p> <p>Arm 3 –episodic (on-demand) treatment as needed for bleeding episodes; 10-50 IU/kg, depending on bleeding severity, n = 23</p>
Baseline characteristics	<p>Age, years, median (min, max): 30 (12, 65)</p> <p>Weight, kg, median (min, max): 71.60 (42.0, 127.4)</p> <p>Race, n (%): White 107 (64.8), Asian 43 (26.1), Black 10 (6.1), Other 5 (3.0)</p> <p>Pre-study FVIII regimen, n (%): Prophylaxis 87 (52.7), Episodic 78 (47.3)</p> <p>1 or more target joint, n (%): Prior prophylaxis 47 (28.5), Prior episodic 66 (40.0)</p> <p>Hepatitis C virus antibody positive, n (%): 82 (49.7)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcomes measures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence Rate of FVIII Inhibitor Development</li> <li>• Safety</li> <li>• Annualized Bleeding Rate</li> <li>• Comparison of Annualized Bleeding Rates: Arm 1 Versus Arm 3</li> <li>• PK-parameters</li> </ul> <p>Secondary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparison of Annualized Bleeding Rates: Arm 2 Versus Arm 3</li> <li>• Annualized rFVIII Fc Consumption Per Participant</li> <li>• Participant Assessment of Response to Injections to Treat a Bleeding Episode</li> <li>• Investigator's Assessment of Participants' Bleeding Response to rFVIII Fc Injection</li> <li>• Annualized Bleeding Rate by Location of Bleed</li> <li>• Annualized Joint Bleeding Rate (Spontaneous and Traumatic)</li> <li>• Number of Days From Last Treatment Injection to a New Bleeding Episode</li> <li>• Number of Injections Required for Resolution of a Bleeding Episode</li> <li>• Number of Injections Required for Resolution of a Bleeding Episode by Location of Bleed</li> <li>• Total Dose Per Injection Required for Resolution of a Bleeding Episode by Location of Bleed</li> <li>• Volume at Steady State (V<sub>ss</sub>; One-stage Clotting Assay)</li> <li>• Time to 1% and 3% FVIII Activity</li> <li>• PK parameters</li> <li>• Hemophilia-Specific Quality of Life</li> <li>• Investigators'/Surgeons' Assessment of Participants' Response to rFVIII Fc for Major Surgery</li> <li>• Number of Injections Required to Maintain Hemostasis During Major Surgery</li> <li>• Dose Per Injection and Total Dose Required to Maintain Hemostasis During Major Surgery</li> <li>• Estimated Total Blood Loss During Major Surgery</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of Transfusions Required Per Surgery</li> </ul>
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy analyses were performed on data from all subjects who received &gt;1 dose of rFVIII Fc.</li> <li>• Safety analyses were conducted on data from subjects who received &gt;1 dose of either rFVIII or rFVIII Fc.</li> <li>• ABRs were calculated based on the number of bleeding episodes during the efficacy period and duration of time that subjects were evaluated for bleeding. Descriptive statistics included median and interquartile range (IQR) ABR values for each arm.</li> <li>• Comparisons between each of arms 1 and 2 (prophylactic regimens) and arm 3 (episodic treatment) were based on ABR estimates from a negative binomial regression model. At this sample size, the study was also powered to detect with 90% power a clinically meaningful difference in ABR of 60% (arm 1 vs arm 3).</li> <li>• Because of the limited number of patients in the hemophilia A population, study sample size was determined using statistical and clinical considerations in accordance with regulatory guidance for adequate demonstration of acceptable inhibitor risk in clinical trials of previously treated FVIII patients, which allows 2 or fewer of 50 subjects to develop an inhibitor, with each subject requiring a minimum of 50 EDs to the investigational drug. The study was sufficiently powered to exclude an estimated inhibitor incidence of &gt;6.8% using an exact Clopper-Pearson 2-sided CI.</li> </ul>
Subgroup analyses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm 1 (individualized treatment), Arm 2(weekly prophylaxis), Arm 3 (On-demand)</li> <li>• Pre-study regimen: Prophylaxis and on-demand</li> <li>• By bleeding events in prior 12 month: &lt;12 month, 12-20 month, 21-50 month, &gt;50 month</li> <li>• By age: 12-17 years old and 18-65 years old</li> <li>• By number of target joints: None, ≤2 and &gt;2</li> </ul>

Table A7 Study characteristics for the ASPIRE study

Trial name	ASPIRE-study
NCT number	NCT01454739
Objective	To evaluate the long-term safety of rFVIII Fc and its efficacy in the prevention and treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia A.
Publications – title, author, journal, year	Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. Nolan, B. J. et al., Haemophilia, 2016
Study type and design	Open-label, non-randomized study including patients both from the A-LONG and B-Long study.  Patients were divided into an episodic (on-demand) treatment group and three prophylactic treatment groups: individualized, weekly and modified prophylaxis. Subjects were permitted to change their treatment group at the time of enrolment or at any time during the extension study.
Follow-up time	At the time of the interim data cut, the median time on ASPIRE among subjects from A-LONG was 80.9 weeks.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Key Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>Subjects who have completed previous rFVIII Fc studies (NCT01181128, NCT02083965, NCT01458106 and NCT02502149) Note, we focuses on the results for the A-LONG study meaning on patients older than 12 years.</li> <li>Ability to understand purposes and risks of the study and to provide signed and dated informed consent (or assent, as applicable).</li> </ul> Key Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed positive high-titer inhibitor (<math>\geq 5.00</math> BU/mL).</li> </ul>
Intervention	The intervention was rurioctocog alfa pegol. Dosing for the respective group was as followed: <ul style="list-style-type: none"> <li>Episodic group: dosing was based on the type and severity of bleeding episodes</li> <li>Individualized prophylaxis group were treated either: <ul style="list-style-type: none"> <li>25–65 IU/kg rFVIII Fc every 3–5 days or</li> <li>twice-weekly rFVIII Fc (20–65 IU/kg on Day 1, 40–65 IU/kg on Day 4)</li> </ul> </li> <li>Weekly prophylaxis group received 65 IU/kg rFVIII Fc every 7 days.</li> <li>Modified prophylaxis group: subjects in whom optimal treatment could not be achieved using either the individualized or weekly prophylaxis dosing guidelines. Dosing interval is not described in article.</li> </ul>
Baseline characteristics	Baseline characteristics were described in supplementary material. We only outline the baseline characteristics for patients older or equal to 12 years of age. Amount of participants: 150 Age at enrolment to ASPIRE, yr, median (min, max): 31.0 (13, 66) Subjects with $\geq 1$ target joint at baseline, n (%): 101 (67.3%) Information on race and geographic region were taken from parent study (Mahlangu et al. 2014).

Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint was development of inhibitors (anti-FVIII neutralizing antibodies).</p> <p>Secondary endpoints included the annualized number of bleeding episodes per subject, rFVIII Fc exposure days, and subject's assessment of response to treatment of a bleeding episode.</p>
Method of analysis	<p>Exposure and efficacy analyses were performed separately for subjects from A-LONG and Kids A-LONG. Results were analysed by treatment group for all subjects; Kids A-LONG subjects were also analysed by age cohort (&lt;6 years of age; 6 to &lt;12 years of age) at the time of entry into the parent study. Subjects who changed treatment groups were included in the summary analyses of any group in which they participated for the period of time that they were in the given group.</p> <p>Efficacy analyses were performed on data from subjects who participated in the episodic group at any time, or who had <math>\geq 2</math> prophylactic infusions of rFVIII Fc (exclusive of perioperative management periods).</p>
Subgroup analyses	No subgroup analysis has been performed.



Table A8 Study characteristics for the PROTECT-VIII trial

Trial name	PROTECT-VIII trial
NCT number	NCT01580293
Objective	<p>To evaluate the PK, efficacy, and safety of Jivi as both prophylaxis and on-demand treatment in PTPs with severe hemophilia A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Shah, A., et al., 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, in Haemophilia. 2018. p. 1-8.</li> <li>• Coyle, T.E., et al., Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. J Thromb Haemost. <b>12</b>(4): p. 488-96.</li> <li>• Santagostino, E., et al., BAY 94-9027 is efficacious in maintaining hemostasis during major surgery in adults and adolescents with severe hemophilia a: PROTECT-VIII results., in European Association for Haemophilia and Allied Disorders. 2018: Madrid, Spain.</li> <li>• Thomson, G., et al., Effective protection for &gt;5 years with BAY 94-9027 prophylaxis: interim results from the PROTECT VIII extension trial, in 11th Annual Congress, European Association for Hemophilia and Allied Disorders. 2018: Madrid, Spain.</li> <li>• Santagostino, E., et al., PROTECT VIII Kids trial results: BAY 94-9027 safety and efficacy in previously treated children with severe hemophilia A, in World Federation of Hemophilia. 2016: Orlando, FL.</li> <li>• Maas Enriquez, M., et al., BAY 94- 9027 PROTECT VIII studies: Observation of pharmacokinetic steady state for 60- kDa PEG demonstrates the existence of elimination processes for PEG, in World Federation of Haemophilia. 2018: Glasgow, Scotland</li> </ul>
Publications – title, author, journal, year	Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII, Reding, M.T. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017
Study type and design	<p>Multinational, partially randomized, open-label phase 2/3 study</p> <p>All patients went through a run-in period in which patients were initially given doses of 25 IU kg<sup>-1</sup> Jivi® twice weekly in a 10 week period in order to identify patients who would need more aggressive treatment compared with those who would likely benefit from less frequent infusions. At the end of the run-in period patients were separated on the basis of the number of breakthrough bleedings (defined as joint or muscle bleedings and no identified trauma). Patients with two or more spontaneous breakthrough bleedings (n=13) were not eligible for randomization but remained on twice weekly dosing at a dosage of 30 to 40 IU/kg for the remaining 26 weeks of the study. Patients with good bleed control, i.e. less than two spontaneous (joint/muscle) bleedings during the run in period were randomized 1:1 to either "every 5 days-regimen" or "every 7 days-regimen". The period from Week 10 to 36 was</p>

	<p>defined as the main efficacy period for prophylaxis treatment.</p> <p>Patients could increase their dosage interval by for-example moving from once-weekly to twice-weekly. The trial did not allow for a decrease in dosing interval.</p>
Follow-up time	36-week and optional extension phase (which had a Follow-up time of 3.9 years since enrolment)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Male; 12-65 years of age</li> <li>• Subjects with severe hemophilia A</li> <li>• Previously treated with factor VIII for a minimum of 150 exposure days</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitors to FVIII (current evidence or history)</li> <li>• Any other inherited or acquired bleeding disorder in addition to Hemophilia A</li> <li>• Platelet count &lt; 100,000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Creatinine &gt; 2x upper limit of normal or AST/ALT (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase) &gt; 5x upper limit of normal</li> </ul>
Intervention	<p>Jivi® (damoctocog alfa pegol) was administered:</p> <p>Every-7-days á 60IU/kg (n=43):  Every-5-days á 45-60 IU/kg (n=43):  Twice-weekly, eligible but not randomized á 30-40IU/kg (n=11):  Twice-weekly, not eligible for randomization á 30-40IU/kg (n=13)  On-demand (individual dosage) (n=14)</p>
Baseline characteristics	The study included 134 patients 12 to 65 years old, previously treated for ≥150 EDs, and with no present or history of FVIII inhibitors. Patients were from 19 countries, among them Denmark and Norway.
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The annualized number of total bleedings (sum of spontaneous and trauma bleedings, measured by ABR) overall and by prophylaxis regimen</li> </ul> <p>Secondary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patient assessment of response to treatment of bleedings (excellent, good, moderate or poor)</li> <li>• number of infusions to treat bleedings</li> </ul>
Method of analysis	<p>The intent-to-treat (ITT) population (all patients who received ≥ 1 infusion of BAY 94-9027 for whom infusion and bleeding data were available) was used in the primary efficacy analysis. All patients who received ≥ 1 dose of study drug were included in the safety analysis. No formal statistics were performed to determine the sample size. The total size of the prophylaxis group (100–120 patients) was selected to ensure that ≥ 50 patients in the combined groups receiving treatment twice a week and every 5 days would accumulate ≥ 50 EDs. Statistical analysis was performed using SAS</p>

	software 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Summary statistics were calculated for continuous data, and frequencies were calculated for categorical data.
Subgroup analyses	No subgroup analysis has been performed.

Table A9 Study characteristics for the HRQoL study on A-LONG and B-LONG trial

Trial name	A-LONG and B-LONG
NCT number	A-LONG (NCT01181128) and B-LONG (NCT01027364)
Objective	Understand changes in HRQoL during the A-LONG and B-LONG trials
Publications – title, author, journal, year	Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. Wyrwich, K.W. et al. Haemophilia. 2016.
Study type and design	This study is based on the A-LONG phase 3 study including patients with severe hemophilia A ( $\geq 12$ years old). For information on study design please see the table above.  Further this study also includes results from the B-LONG study which evaluated the efficacy of rFVIII-Fc in children with hemophilia A ( $< 12$ years old).
Follow-up time	see the table above.
Population (inclusion and exclusion criteria)	see the table above.
Intervention	see the table above.
Baseline characteristics	see the table above.
Primary and secondary endpoints	In the A-LONG trial health related quality of life (HRQoL) was a secondary endpoint and assessed via the Haemophilia-specific Quality of Life (Haem-A-QoL) questionnaire.
Method of analysis	see the table above.
Subgroup analyses	see the table above.

## Appendix 3. Other considerations (in Danish)

Table A10: Oversigt over fremstillingsdetaljer (bilag i RADS-vejledningen).

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
<b>Rekombinante FVIII-præparater</b>									
<b>B02BD02</b>	Jivi	damoctocog alfa pegol	Bayer	BHKC celler	Nej	Nej	Ej relevant	20 nm ultrafiltration og SD behandling (SD= solvent/detergent)	Nej
	Adynovi	rurioctocog alfa pegol	Shire	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Nej	-
	Elocta	efmorococog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-

Table A11: Produktstyrker og –holdbarhed (ifølge oplysninger fra produktresuméerne)

ATC		Styrke						Holdbarhed		
		250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	3000 IE	1 køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
<b>Factor VIII</b>										
	Jivi	x	x	x		x	x	24 mdr. 2 °C–8 °C	6 mdr. ≤ 25°C	3 timer i rumtemperatur
	Adynovi		x	x		x		24 mdr. 2–8°C	3 mdr. ≤ 30°C	3 timer
	Elocta	x	x	x	x	x	x	36 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤ 30°C	6 timer ≤ 30°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 detalje i SPC.

Table A12: Analysemetoder til potensbestemmelse

Produkt	Indholdsstof	FVIII potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Jivi	damoctocog alfa pegol	Kromogenisk metode	Nej. Der er få reagenser som ikke er mulige, men de fleste er.

# Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for damoctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A

Handelsnavn	Jivi
Generisk navn	Damoctocog alfa pegol
Firma	Bayer
ATC-kode	B02BD02
Virkningsmekanisme	Faktor VIII med forlænget halveringstid.
Administration/dosis (forventet)	Profylakse: Infusion af 30-40 IE/kg 2 gange ugentligt eller 45-60 IE/kg hver 5. dag.
Forventet EMA-indikation	Behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Godkendelsesdato	30. november 2018
Offentliggørelsesdato	30. november 2018
Dokumentnummer	30067
Versionsnummer	1.0

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund .....	4
3	Nuværende behandling.....	4
3.1	Damoctocog alfa pegol.....	5
4	Kliniske spørgsmål .....	5
4.1	Klinisk spørgsmål.....	5
4.2	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål.....	6
	Vigtige effektmål.....	7
	Mindre vigtige effektmål.....	7
5	Litteratursøgning .....	8
6	Databehandling/analyse.....	8
7	Andre overvejelser.....	9
8	Referencer.....	10
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	11
	Bilag 1: Tabeller over aktuelle FVIII-produkter med forlænget halveringstid .....	12

## Forkortelser

ABR:	<i>Annual bleeding rate</i> (årlig blødningsrate)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	Haemophilia-Specific Quality of Life Index
IE:	Internationale enheder
PEG:	Polyethylenglycol
PTP:	<i>Previously treated patients</i> (patienter, som tidligere er behandlet med FVIII-præparat)
PUP:	<i>Previously untreated patients</i> (tidligere ubehandlede patienter)
rFVIII:	Rekombinant fremstillet koagulationsfaktor VIII
SD:	Standardafvigelse



## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af damoctocog alfa pegol (Jivi) som mulig standardbehandling af patienter med hæmofili A. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder, der ønskes anvendt i den komparative analyse.

Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende damoctocog alfa pegol modtaget den 5. november 2018. Ansøger har forhåndstilkendegivet, at damoctocog alfa pegol har *ingen klinisk merværdi* sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi), og har ønsket, at lægemidlet bliver vurderet i Medicinrådet i en hurtig proces (7-ugers proces).

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af damoctocog alfa pegol sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er angivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem damoctocog alfa pegol og de to valgte komparatorer. Absolutte værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder skal angives (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

Hæmofili A er medfødt mangel på faktor VIII (FVIII), som har betydning for blodets evne til at størkne og dermed standse blødning. Patienter med svær hæmofili A vil typisk blive diagnosticeret omkring etårsalderen, hvor de begynder at få spontane led- og muskelblødninger. Hæmofili A inddeles i tre sværhedsgrader: mild, moderat og svær. Ved mild og moderat hæmofili A vil blødninger primært opstå i forbindelse med traumer (fx efter fald) og kirurgi. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger medføre svære ledforandringer og invaliditet [1,2].

Behandlingen af hæmofili A varetages af de to hæmofilicentre i Aarhus og København. I 2016 havde centrene registreret i alt 388 patienter med hæmofili A, hvoraf 132 var i profylaktisk (forebyggende) behandling, og 256 modtog behandling on-demand (efter behov) [1].

## 3 Nuværende behandling

Hæmofili A behandles med et FVIII-præparat iht. til den gældende RADS-behandlingsvejledning fra november 2016 [1] og Medicinrådets lægemiddelrekommandation opdateret i februar 2018 [3]. Hos patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger<sup>1</sup> på et 1. valgs præparat eller har vanskelig veneadgang, anbefaler RADS, at man kan overveje skift til efmoroctocog alfa (Elocta). Det er et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (ca. 19 timer vs. 8-15 timer for andre FVIII-præparater) [1,3]. Medicinrådet har i 2018 anbefalet, at FVIII-præparatet rurioctocog alfa pegol (Adynovi) også kan anvendes til denne patientgruppe. De anbefalede doser (Internationale Enheder per kilogram, IE/kg) er:

- Efmoroctocog alfa: 50 IE/kg hver 3.-5. dag (laveste dosis 70 IE/kg per uge).
- Rurioctocog alfa pegol: 40-50 IE/kg hver 3.-4. dag (laveste dosis 70 IE/kg per uge).

---

<sup>1</sup> Dvs. blødning, som opstår på trods af, at patienten er i profylakse.

Fordelen ved FVIII-præparater med forlænget halveringstid er, at de fleste patienter kan nøjes med at tage dem ca. 2 gange om ugen, hvor patienten normalt skal tage standard FVIII-præparater 3 gange om ugen eller hyppigere. Ved at behandle med et FVIII-præparat med forlænget halveringstid kan man også fastholde dosis og behandlingsintervaller og dermed opnå en højere dalværdi (plasmakoncentration af FVIII på tidspunktet før næste dosis) [1,3].

### 3.1 Damoctocog alfa pegol

Damoctocog alfa pegol er et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (ca. 18 timer), hvilket opnås ved at konjugere molekylet til 60 kiloDalton polyethylenglycol (PEG).

Den godkendte indikation er behandling og forebyggelse af blødning hos tidligere behandlede patienter i alderen  $\geq 12$  år med hæmofili A.

Den anbefalede profylaksedosis foreligger endnu ikke. Ifølge den foreløbige ansøgning har man undersøgt effekten af 30-40 IE/kg 2 gange ugentlig, 45-60 IE/kg hver 5. dag og 60 IE/kg en gang ugentlig.

## 4 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

Da ansøger har tilkendegivet, at de forventer ingen klinisk merværdi af damoctocog alfa pegol sammenlignet med FVIII med forlænget halveringstid, vil populationen være afgrænset til den population, som RADS og Medicinrådet har anbefalet denne præparatgruppe til.

### 4.1 Klinisk spørgsmål

#### **1. Hvad er den kliniske merværdi af profylakse med damoctocog alfa pegol sammenlignet med andre FVIII-præparater med forlænget halveringstid?**

##### *Population*

Patienter ( $\geq 12$  år), som har vanskelig veneadgang eller har gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et standard FVIII-præparat.

##### *Intervention*

Damoctocog alfa pegol (Jivi).

##### *Komparator*

Efmoroctocog alfa (Elocta)  
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

På baggrund af de godkendte produktresuméer og tidligere vurderinger af komparatorerne vil fagudvalget som udgangspunkt sammenligne lægemidlerne enhed til enhed. Den endelige sammenligningsdosis kan blive ændret som følge af vurderingen af data for damoctocog alfa pegol.

##### *Effektmål*

Se tabel 1.

## 4.2 Valg af 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 6).

Tabel 1: Valgte effektmål

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Blødningsrate (median antal blødninger per år, ABR)	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Median antal blødninger per patient i studiet omregnet til per år	3 blødninger per år per patient
Inhibitor (antistoffer)	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Antal hændelser af højtiret inhibitor	2 hændelser mellem studierne
Alvorlig venøs tromboemboli	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Antal hændelser	2 hændelser mellem studierne
Livskvalitet	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL*	0,5 SD
* Haemophilia-Specific Quality of Life Index. For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.				

### Kritiske effektmål

#### Blødningsrate (median antal blødninger per år, ABR)

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili er at sikre et konstant faktorniveau i blodet og derved forebygge både livstruende blødninger og gentagne ledblødninger med deraf følgende ledskader og senere invaliditet. 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. EMA accepterer ABR som et surrogatmål for effekten af profylaktisk behandling, men rapporteringen, som i praksis foretages af patienten, kan være forbundet med en vis usikkerhed. Fagudvalget finder, at en forskel i median ABR på 3 per patient 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.

#### Inhibitor

Inhibitor er antistoffer mod behandlingen. Ved højtiret inhibitor (> 5 Bethesda units) er FVIII-præparatet uvirksomt. Derfor vil risiko for udvikling af ledskade og invaliditet pga. gentagne ledblødninger være stor. Patienter, som udvikler inhibitor, vil ofte modtage krævende immuntolerancebehandling med daglig faktorinjektion igennem måneder til år og i svære tilfælde også immunsupprimerende behandling. Inhibitor ved behandling med FVIII ses hyppigst hos ikke-tidligere behandlede patienter (PUP). I studier med tidligere behandlede patienter (PTP) er patienter med tidligere inhibitor stort set altid ekskluderede, og man kan derfor ikke udelukke forekomsten af inhibitor hos patienter, som skifter til damoctocog alfa pegol. Publicerede studier er ofte baseret på meget små patientpopulationer, hvor patienter med høj risiko for inhibitor på forhånd er ekskluderede. Derfor finder fagudvalget, at en forskel på ét tilfælde mellem to studier med under

100 patienter vil vække bekymring, men det kan være tilfældigt, at der er ét fund i det ene studie og ikke i det andet. To tilfælde vil i alle tilfælde være kritisk. Derfor har fagudvalget sat den mindste klinisk relevante forskel til to hændelser.

### *Vigtige effektmål*

#### **Alvorlig venøs tromboemboli**

Behandling med FVIII er sjældent forbundet med venøse tromboemboliske episoder (proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller andre vitale organer). 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, hvorfor fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel til to hændelser.

#### **Livskvalitet**

For både damoctocog alfa pegol og komparatoren efmoroctocog alfa findes livskvalitetsdata indsamlet med det sygdomsspecifikke redskab Haemophilia-Specific Quality of Life Index (HAEM-A-QOL). Derfor ønsker fagudvalget, at data for måling med dette redskab bliver anvendt i sammenligningen mellem lægemidlerne.

HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL er udviklet i to versioner til henholdsvis børn/unge (4-16 år) og til voksne ( $\geq$  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 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).

Ved sammenligning af livskvalitet målt på forskellige skalaer kan man anvende en standardafvigelse (SD) på 0,5, som historisk har vist sig at have relevans som mindste klinisk relevante forskel på helbredsrelateret livskvalitet på tværs af adskillige sygdomme [4]. Fagudvalget har derfor valgt en absolut forskel på 0,5 SD på samme skala, som den mindste klinisk relevante forskel til sammenligningen mellem intervention og komparator.

### *Mindre vigtige effektmål*

#### **Dalværdi**

Dalværdi (trough level) udtrykker plasmakoncentrationen af FVIII på tidspunktet umiddelbart før næste dosis 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. prædiktion af ABR eller senere ledskader.

Da dosis i studier af komparatorerne i begge tilfælde blev justeret med henblik på at opnå en bestemt dalværdi, kan dalværdien ikke anvendes som effektmål i sammenligningen med damoctocog alfa pegol og vil derfor ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi

#### **Langtidsbivirkninger af polyethylenglycol (PEG)**

Fagudvalget har diskuteret risikoen for langtidsbivirkninger af koagulationsfaktorer, som er konjugeret til PEG. Bekymringen skyldes blandt andet, at udskillelsesvejen for PEG kun er delvis klarlagt, og der ikke er erfaring med livslang eksponering. EMA har godkendt anvendelse af damoctocog alfa pegol med 60 kDa PEG til patienter  $\geq$  12 år, og fagudvalget følger denne indikation.

## 5 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### *Søgetermer*

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Søgningen skal tage højde for alternative stavemåder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Jivi, damoctocog alfa pegol, BAY94-9027 Elocta efmorococog alfa Adynovi, ruriococog alfa pegol, BAX855	Hemophilia A Haemophilia A

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Som udgangspunkt inkluderes alle studier (også ikke-randomiserede), som er udført med den specificerede intervention eller komparatorer hos patienter med hæmofili A, og som indeholder mindst ét af de specificerede kritiske eller vigtige effektmål. Dog kan fase 1 og 2-studier ekskluderes, såfremt der findes fase 3-studier. Studier, som ikke rapporterer data for et kritisk eller vigtigt effektmål, kan ligeledes ekskluderes.

## 6 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alle relevante data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevante data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i

udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser angives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål, hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau for hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion =  $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 7 Andre 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 damoctocog alfa pegol:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Infusionshastighed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang og forhold omkring bortskaffelse)

- Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster).

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

## 8 Referencer

1. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. RADS november 2016. <http://rads.dk/media/4111/bgn-haemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Nordic Hemophilia Guidelines. [http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia\\_2017.pdf](http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf)
3. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili. Gældende fra 1. april 2018.
4. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003; 41: 582–92.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Afventer ny udpegning</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
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
Peter Kampmann Overlæge, lægefaglig teamleder	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Afventer ny udpegning</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Finder det ikke længere relevant at have en kandidat i fagudvalget</i>	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
To patienter	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig) Mette Hollensted (projektdeltager) Anne Sofie Gram (projektdeltager) Ilse Linde (koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder).



**Bilag 1: Tabeller over aktuelle FVIII-produkter med forlænget halveringstid**
**Tabel 1: Oversigt over fremstillingsdetaljer (bilag i RADS-vejledningen [1]).**

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
<b>Rekombinante FVIII-præparater</b>									
<b>B02BD02</b>	Elocta	efmorotocog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-
	Adynovi	rurioctocog alfa pegol	Shire	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Nej	-
	Jivi	damoctocog alfa pegol	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>

Forkortelser: HEK (Human Embryonic Kidney)

**Tabel 2: Produktstyrker og –holdbarhed (ifølge oplysninger fra produktresuméerne) (tabel 9.1 i RADS-vejledningen [1])**

ATC		Styrke						Holdbarhed		
		250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	3000 IE	I køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
<b>Faktor IX</b>										
<b>B02BD02</b>	Elocta	x	x	x	x	x	x	36 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤ 30°C	6 timer ≤ 30°C
	Adynovi		x	x			x	24 mdr. 2–8°C	3 mdr. ≤ 30°C	3 timer
	Jivi	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>

\*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-vejledningen [1]).**

Produkt	Indholdsstof	FVIII potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Jivi	damoctocog alfa pegol	<i>udfyldes</i>	<i>udfyldes</i>