

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende rurioctocog alfa pegol som mulig standardbehandling til behandling af hæmofili A

Handelsnavn	Adynovi
Generisk navn	rurioctocog alfa pegol
Firma	Shire/Baxalta
ATC-kode	B02BD02
Virkningsmekanisme	Faktor VIII med forlænget halveringstid
Administration/dosis	Profylakse med infusion af 40-50 IE/kg to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage
EMA-indikation	Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opfter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)
Godkendelsesdato	18. september 2018
Offentliggørelsesdato	18. september 2018
Dokumentnummer	26666
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling	4
2	Introduktion	4
2.1	Om indikationen	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig standardbehandling til behandling af hæmofili A hos patienter fra 12 år og opefter, som har gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved behandling med et standard faktor VIII-præparat eller har vanskelig veneadgang.

Rurioctocog alfa pegol har ingen klinisk merværdi sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta). Omkostningerne til behandlingerne er på samme niveau.

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

Hvad er den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta)?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Rurioctocog alfa pegol er godkendt til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Rurioctocog alfa pegol er vurderet i Medicinrådets hurtige 7-ugers proces. Medicinrådets sagsbehandlingstid er på denne sag 8 uger.

Forsinkelsen på en uge skyldes, at ansøgningen fra Shire/Baxalta blev modtaget senere end aftalt (6 ugers clock-stop). Medicinrådet måtte derfor den 1. juni 2018 meddele ansøger, at det ikke var muligt for fagudvalget med så kort varsel at afholde et møde forud for fagudvalgets ferieafholdelse.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) til patienter på 12 år og opefter med hæmofili A giver:

- Ingen klinisk merværdi sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmoroctocog alfa (Elocta). Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol ift. efmoroctocog alfa er vurderet for patienter, som har vanskelig veneadgang eller gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved behandling med et standard faktor VIII-præparat.

4 Høring

Ansøger har den 4. september 2018 meddelt, at de ikke har kommentarer til Medicinrådets vurdering.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er med de sammenlignede doser i den økonomiske analyse forbundet med de samme omkostninger per patient som efmoroctocog alfa (Elocta).

Med den nuværende SAIP på rurioctocog alfa pegol (Adynovi) vurderer Amgros, at omkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder,

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig), Madina Saidj (projektdeltager), Mette Hollensted (projektdeltager), Ilse Linde (koordinator), Diana Odrobinakova (biostatistiker), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig standardbehandling til patienter (>12 år) med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et 1. valgs rFVIII eller patienter, hvor der er vanskelig veneadgang (skift på lægefaglig indikation) jf. RADS anbefaling for rFVIII-præparater med forlænget halveringstid. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	13-09-2018
Firma	Shire/Baxalta
Lægemiddel	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)
Indikation	Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Amgros' indstilling

- Amgros indstiller, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) **anbefales** som mulig standardbehandling til patienter (>12 år) med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et 1. valgs rFVIII eller patienter, hvor der er vanskelig veneadgang (skift på lægefaglig indikation) jf. RADS anbefaling for rFVIII-præparater med forlænget halveringstid

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta).

Behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er med de sammenlignede doser i hovedanalysen forbundet med de samme omkostninger per patient som efmoctocog alfa (Elocta).

Med den nuværende SAIP på rurioctocog alfa pegol (Adynovi) vurderer Amgros, at omkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder, når dosisforholdet 1:1 for de to lægemidler anvendes.

Amgros har indgået en aftale med Shire/Baxalta om indkøb af ruriococog alfa pegol (Adynovi) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for ruriococog alfa pegol (Adynovi).

Kontraktforhold

Amgros har allerede en aftale på ruriococog alfa pegol (Adynovi). Aftalen er en rammeaftale, der blev indgået i forbindelse med en udbudsproces. Rammeaftalen er blevet forlænget og løber frem til 31.12.2019.

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Anbefaling som standard-behandling
Patienter (>12 år) med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et 1. valgs rFVIII eller patienter, hvor der er vanskelig veneadgang (skift på lægefaglig indikation) jf. RADS anbefaling for rFVIII-præparater med forlænget halveringstid	efmorococog alfa (Elocta)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og efmoctocog alfa (Elocta). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP, er rurioctocog alfa pegol (Adynovi) forbundet med færre omkostninger end efmoctocog alfa (Elocta) per patient. 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 (AIP)

Behandling med for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er med de sammenlignede doser forbundet med de samme omkostninger per patient som efmoctocog alfa (Elocta).

I tabel 2 illustreres de estimerede omkostninger til profylaktisk behandling per patient ved behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta).

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige omkostninger per patient, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger per år
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Efmoctocog alfa (Elocta)	0 DKK

Resultatet er yderst følsomt over for ændringer i doseringen for de sammenlignede lægemidler. Alternative scenarier for doseringen fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Følsomhedsanalyser for de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient, per år, DKK, AIP

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
SPC laveste ugentlige dosis (ansøgers hovedanalyse)	269.299
SPC intervalmidte	67.325
SPC højeste ugentlige dosis	-448.831
Gennemsnitlig dosis fra kliniske studier	75.404
Én til én dosis	0

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Anbefaling af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig standardbehandling vil ikke medføre en udvidelse af patientpopulationen, der kan behandles for Hæmofili A. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) vil således ikke udvide brugen af faktor VIII-præparater, men i stedet konkurrere om det eksisterende marked. Med de nuværende priser på lægemidlerne vil Adynovi således ikke være resultere i en umiddelbar konsekvens for budgetterne.

RURIOCTOCOG ALFA PEGOL (ADYNOVI)

TIL BEHANDLING AF HÆMOFILI A

AMGROS 30 august 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Shire/Baxalta.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) for patienter i alderen ≥ 12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). I analysen sammenlignes behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) med efmoctocog alfa (Elocta).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta).

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er forbundet med de samme gennemsnitlige omkostninger per patient som efmoctocog alfa (Elocta), når der tages udgangspunkt i doseringsforholdet 1:1.

Amgros vurderer, at Adynovi ikke vil være forbundet med budgetkonsekvenser.

Konklusion

Overordnet vurderer Amgros, at behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er forbundet med de samme gennemsnitlige omkostninger per patient som efmoctocog alfa (Elocta) ved brug af dosisforholdet 1:1. Resultatet er dog meget følsomt over for ændringer i doseringen.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
rFVIII	rekombinant faktor VIII-produkt
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SPC	Summary of product characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.2.1 Nuværende behandling	6
1.3.1 Behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Omkostninger	8

3 Resultater	10
3.1 Ansøgers hovedanalyse	10
3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	10
3.3 Amgros' hovedanalyse	11

4 Budgetkonsekvenser	11
-----------------------------	-----------

5 Diskussion	11
---------------------	-----------

6 referencer	12
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Shire/Baxalta
Handelsnavn:	Adynovi
Generisk navn:	rurioctocog alfa pegol
Indikation:	Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og op efter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
ATC-kode:	B02BD02

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	01-06-2018
Endelig rapport færdig:	30-08-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	90 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Shire/Baxalta (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og har den 30.05.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig standardbehandling på danske sygehuse 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 med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) til patienter (>12 år) med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et 1. valgs rFVIII, eller patienter hvor der er vanskelig veneadgang (skift på lægefaglig indikation) jf. RADS anbefaling for rFVIII-præparater med forlænget halveringstid (1) i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) med behandling med efmoctocog alfa (Elocta).

1.2 Patientpopulation

Hæmofili A er medfødt mangel på koagulationsfaktor VIII (FVIII). 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 (1,2).

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

1.2.1 Nuværende behandling

Hæmofili A behandles med et rekombinant faktor VIII-produkt (rFVIII) iht. til den gældende RADS behandlingsvejledning fra november 2016 og lægemiddelrekommandation opdateret i februar 2018 (1,3).

Specifikt for gruppen af patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på et 1. valgs præparat eller har vanskelig veneadgang, kan man overveje skift til efmoctocog alfa (Elocta), som er et rFVIII med forlænget halveringstid (ca. 19 timer vs. 8-15 timer for andre rFVIII-præparater).

Man kan dosere efmoctocog alfa (Elocta) hver 3-5. dag i stedet for som ved standard rFVIII-præparater hver 2-3. dag. Alternativt kan man fastholde dosis og intervaller og opnå en højere dalværdi (1,3).

1.3.1 Behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi)

Indikation

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er godkendt til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Virkningsmekanisme

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er et rFVIII-præparat med forlænget halveringstid. Præparatet er videreudviklet fra det aktive stof octocog alfa i præparatet Advate, hvor man har konjugeret molekylet til polyethylenglycol (PEG). Pegyleringen medfører en forlænget halveringstid.

Dosering

Profylaksedosis er ifølge produktresuméet behandling med infusion af 40-50 IE/kg to gange ugentligt i intervaller på 3-4 dage (4).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret efmoctocog alfa (Elocta) 50 IE/kg hver 5. dag (svarende 70 IE/uge) (5).

Medicinrådet har i deres vurderingsrapport for den kliniske merværdi angivet, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og efmoctocog alfa (Elocta) sammenlignes i dosisforholdet 1:1.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

- Patienter (>12 år) med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et 1. valgs rFVIII eller patienter, hvor der er vanskelig veneadgang (skift på lægefaglig indikation) jf. RADS anbefaling for rFVIII-præparater med forlænget halveringstid (1) samt ansøgers tilkendegivelse i den foreløbige ansøgning for rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet har defineret, at merværdien baseres på en tidshorisont på minimum 6 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) med behandling med efmoroctocog alfa (Elocta) for patienter i alderen ≥ 12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, hvor rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignes med efmoroctocog alfa (Elocta).

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

Andre omkostninger end lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling er ikke inkluderet i analysen.

Amgros' vurdering

For at kunne anvende en omkostningsminimeringsanalyse skal effekt og bivirkningsprofilen for interventionen være mindst lige så god som den for komparator. Amgros mener, baseret på Medicinrådets vurdering, at dette vilkår er opfyldt for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta).

Amgros vurderer, at modellen er acceptabel.

2.1.2 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Lægemiddelomkostninger

Alle lægemiddelpriser er hentet fra www.medicinpriser.dk og anvendes på AIP-niveau. Ressourceforbrug (doseringsring) er baseret på doseringen i Medicinrådets protokol, hhv. 40IE/kg 2 gange per uge for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og 50 IE/kg hver 5. dag for efmoroctocog alfa (Elocta) (5).

Til estimering af den årlige dosering for hvert af lægemidlerne har ansøger anvendt medianvægten fra det pivo-tale studie af PROLONG-ATE (6). Denne er 73,0 kg. Gennemsnitsvægten fra studiet er ikke publiceret, men ansøger argumenterer for, at vægten må antages at have lille betydning for omkostningsforskellen mellem de to produkter, da begge doseres efter vægt.

Tabel 1 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP

Lægemiddel	Pakningsstørrelse (IE)	AIP (DKK)	AIP per IE (DKK)
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	500	3.535,00	7,07
	1.000	7.070,00	7,07
	2.000	14.140,00	7,07
Efmoroctocog alfa (Elocta)	250	1.767,50	7,07
	500	3.535,00	7,07
	1.000	7.070,00	7,07
	1.500	10.605,00	7,07
	2.000	14.140,00	7,07
	3.000	21.210,00	7,07

Kilde: www.medicinpriser.dk d. 07-05-2018

Amgros' vurdering

Ansøgers dosering i hovedanalysen stemmer overens med doseringen, der fremgår af protokollen for vurderingen af den kliniske værdi af Adynovi (5). I rapporten for Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for Adynovi er den sammenlignede dosis ændret ift. protokollen. Dette betyder således, at lægemidlerne i stedet sammenlignes enhed til enhed (1:1).

Amgros accepterer derfor ansøgers indlagte antagelser, men præsenterer resultaterne baseret på den tilrettede dosering i Amgros hovedanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostning per patient på ca. 270.000 DKK for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta) per år.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder i tabel 2.

Tabel 2 Resultat af ansøgers hovedanalyse for patienter, gns. omkostninger per patient, per år, DKK, AIP

	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Efmoroctocog alfa (Elocta)	Difference
Dosering per kg per infusion (IE)	40	50	10
Dosering per infusion (IE)	2.920	3.650	-730
Antal infusioner per år	104	73	31
Total dosis (IE)	304.723	266.633	38.090
Årlige omkostninger (DKK)	2.154.391	1.885.092	269.299

3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet forskellige scenarieanalyser, hvor den ugentlige dosis for lægemidlerne varierer. Hovedanalysen tager som nævnt udgangspunkt i lavest mulige dosis nævnt i SPC'erne, og ansøger har i tillæg udarbejdet scenarieanalyser for hhv. intervalmidte og højest mulige dosis i SPC'erne. Endvidere har ansøger udarbejdet en analyse på baggrund af den gennemsnitlige dosering i PROLONG-ATE-studiet for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og A-LONG-studiet for efmoroctocog alfa (Elocta). Ansøger har desuden udarbejdet en analyse, hvor det antages at dosis for efmoroctocog alfa (Elocta) er lig dosis for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) i PROLONG-ATE. Resultaterne fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Ansøgers følsomhedsanalyser for de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient, per år, DKK, AIP

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
SPC laveste ugentlige dosis (ansøgers hovedanalyse)	269.299
SPC intervalmidte	67.325
SPC højeste ugentlige dosis	-448.831
Gennemsnitlig dosis fra kliniske studier	75.404
Én til én dosis	0

3.3 Amgros' hovedanalyse

Eftersom dosis i Medicinrådets vurderingsrapport er ændret til 1:1 mellem Adynovi og Elocta, mener Amgros det mest retvisende er at anvende pris per dosis for de to lægemidler. Som det fremgår af tabel 1 er pris per dosis 7,07 DKK for begge lægemidler, hvorfor der antages ikke at være forskel i behandlingsomkostningerne mellem Adynovi og Elocta ved brug af AIP.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Anbefaling af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig standardbehandling vil ikke medføre en udvidelse af patientpopulationen, der kan behandles for Hæmofili A. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) vil således ikke udvide brugen af faktor VIII-præparater, men i stedet konkurrere om det eksisterende marked. Med de nuværende priser på lægemidlerne vil Adynovi således ikke være resultere i en umiddelbar konsekvens for budgetterne.

5 DISKUSSION

Behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er på AIP-niveau forbundet med de samme omkostninger per patient med efmoctocog alfa (Elocta), når doserne sammenlignes 1:1. Resultatet er yderst følsomt over for ændringer i doseringen af lægemidlerne.

6 REFERENCER

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili [Internet]. 2016. Available from: <http://rads.dk/media/4111/bgnhaemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Nordic Hemophilia Guidelines [Internet]. 2017. Available from: http://nordhemophilia.org/library/Files/PDFskjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf%0A
3. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili. Gældende fra 1. april 2018. 2018.
4. EMA. SmPC Adynovi [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004195/WC500243895.pdf
5. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A - 1.0 [Internet]. 2018. Available from: <http://www.medicinraadet.dk/media/7406/protokol-rurioctocog-alfa-pegol-10-bloedersygdome.pdf>
6. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078–85.

Fra: Pode Milwertz, Anders <anders.pode.milwertz@shire.com>

Sendt: 4. september 2018 11:58

Til: Dorte Glintborg <DGL@medicinraadet.dk>

Emne: Re: Høring for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for Adynovi

Kære Dorte.

Vi har ikke nogen kommentar til vurderingen og ser frem til det videre forløb.

Best regards,

Anders Pode Milwertz

Market Access & External Affairs Lead

Den 28. aug. 2018 kl. 10.32 skrev Dorte Glintborg <DGL@medicinraadet.dk>:

Til Shire

Hermed fremsendes udkast til Medicinrådets vurderingsrapport for Adynovi til hæmofili A.

Da lægemidlet behandles i Medicinrådets hurtige proces er høringsfristen 5 arbejdsdage.

Vi imødeser derfor jeres høringssvar senest **tirsdag d. 4. september 2018**, men I er selvfølgelig velkomne til at sende inden denne dato. I må også gerne meddele, hvis ikke I har kommentarer til vurderingen.

Ifald jeres høringssvar ikke giver anledning til at revurdere kategoriseringen, forventer Medicinrådet at tage stilling til den endelige anbefaling medio september 2018.

Med venlig hilsen

Dorte Glintborg

Sundhedsvidenskabelig konsulent

Cand.pharm

dgl@medicinraadet.dk

+45 20 85 73 49

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

<image002.jpg>

[Medicinrådets behandling af personoplysninger](#)

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af rurioctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) til patienter på 12 år og opefter med hæmofili A giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmorococog alfa (Elocta). Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Handelsnavn	Adynovi
Generisk navn	rurioctocog alfa pegol
Firma	Shire/Baxalta
ATC-kode	B02BD02
Virkningsmekanisme	Faktor VIII med forlænget halveringstid
Administration/dosis	Profylakse med infusion af 40-50 IE/kg to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage
EMA-indikation	Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	*skal udfyldes 1.0

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets 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.

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

ABR:	Årlig blødningsrate
BU:	<i>Bethesda units</i>
CHO:	Chinese Hamster Ovary
CI:	95 % konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	Hemophilia-Specific Quality of Life Index
IQR:	<i>Interquartile range</i>
kDa:	Kilo Dalton
PEG:	Polyethylenglycol
PTP:	<i>Previously treated patients</i>
PUP:	<i>Previously untreated patients</i>
rFVIII:	Rekombinant fremstillet koagulationsfaktor VIII
SD:	Standardafvigelse
SF-36:	<i>Short Form-36</i>

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Databehandling	7
6	Klinisk merværdi	7
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	7
6.1.1	Gennemgang af studier	7
6.1.2	Resultater og vurdering	9
6.1.3	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser	13
7.1	Dosisforhold.....	13
7.2	Lægemiddelhåndtering	13
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	14
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	14
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	14
11	Referencer	15
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
13	Bilag 2: Risk of bias vurderinger	17
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	17
14	Bilag 3: Lægemiddelhåndtering.....	19

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til efmoroctocog alfa (Elocta) hos patienter med hæmofili A i alderen 12 år og opefter, som har vanskelig veneadgang eller gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på et standard FVIII-præparat.

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

2 Baggrund

Hæmofili A

Hæmofili A er medfødt mangel på koagulationsfaktor VIII. 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 [1,2].

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

Nuværende behandling

Hæmofili A behandles med et standard rekombinant faktor VIII (FVIII)-præparat, hvor valget sker iht. til den gældende lægemiddelrekommandation godkendt af Medicinrådet i februar 2018 [3]. Hos patienter, som har gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på et standard FVIII-præparat, eller har vanskelig veneadgang, kan man overveje at skifte til efmoroctocog alfa (Elocta), som er et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (ca. 19 timer vs. 8-15 timer for standard FVIII-præparater [1,3]). Efmoroctocog alfa kan, ifølge det godkendte produktresumé, doseres som 50 IE/kg hver 3-5. dag, hvor standard FVIII-præparater skal doseres hver 2-3. dag. Man kan således opnå samme blødningsdækning med færre doseringer. Alternativt kan man, hos patienter med gentagne gennembrudsblødninger, fastholde samme dosisinterval og opnå en højere dalværdi og dermed bedre dækning mod blødninger [1,3].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er et rekombinant FVIII-præparat med forlænget halveringstid. Præparatet er videreudviklet fra det aktive stof octocog alfa, som indgår i præparatet Advate. Ved fremstilling af Adynovi, har man konjugeret molekylet til polyethylenglycol (PEG). Pegyleringen medfører en forlængelse af halveringstiden fra ca. 10-13 timer (for Advate) til 12-15 timer (for Adynovi).

Den godkendte indikation for rurioctocog alfa pegol er behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt FVIII-mangel).

Medicinrådet vurderer, iht. protokollen, den kliniske merværdi for patientgruppen, som har gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på et standard FVIII-præparat eller har vanskelig veneadgang.

Profylaksedosis er ifølge produktresuméet behandling med infusion af 40-50 IE/kg to gange ugentligt i intervaller på 3-4 dage [4].

3 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 8. marts 2018.

Ansøger har oplyst, at det tilgængelige datagrundlag ikke giver mulighed for at levere de oplysninger om dalværdi, som der var bedt om i protokollen. Sekretariatet har derfor vurderet dette effektmål, på baggrund af oplysninger fundet i de to hovedartikler, som ansøger lægger til grund for de øvrige effektmål. Oplysning om den mediane årlige blødningsrate (ABR) er i ansøgningen oplyst for en modificeret per-protokolpopulation, men ikke for den fulde population. Medicinrådets sekretariat har anvendt den ABR-værdi, der er angivet for den fulde population i FDAs kliniske review for Adynovate (handelsnavnet for Adynovi i USA [5]).

Ansøger bemærker, at der ikke findes data specifikt for populationen af patienter med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger eller vanskelig veneadgang. Medicinrådet har derfor vurderet de kliniske effektmål ud fra de tilgængelige studiedata for patienter med hæmofili A fra 12 år og opefter suppleret med overvejelser ift. anbefalet dosis, doseringshyppighed og halveringstid.

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført en systematisk litteratursøgning for rurioctocog alfa pegol og efmoroctocog alfa, hvilket resulterede i inklusion af de to kliniske hovedstudier:

- PROLONG-ATE-studiet af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) (Konkle et al. 2015) [6]
- A-LONG-studiet af Efmoroctocog alfa (Elocta) (Mahlangu et al. 2014) [7]. Derudover er inkluderet en publikation, der specifikt rapporterer livskvalitetsdata fra A-LONG-studiet [8].

Desuden er European public assessment report (EPAR) [9], produktresuméerne for begge lægemidler [4,10] samt FDAs kliniske review [5,10] konsulteret. Medicinrådets sekretariat har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning.

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.

5 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger.

Der foreligger ikke randomiserede, kontrollerede studier (RCT) af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta), hvorfor data er sammenstillet narrativt, som beskrevet i protokollen.

Fagudvalget har på basis af den indirekte sammenligning af lægemidlerne vurderet det ækvieffektive dosisforhold.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol sammenlignet med efmoctocog alfa?

Fagudvalget vurderer, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) til patienter på 12 år og op efter med hæmofili A giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmoctocog alfa (Elocta) (meget lav evidens kvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Studiekarakteristika

PROLONG-ATE er et ukontrolleret, ublindet, fase 2/3-studie, hvor 137 patienter blev allokeret til enten on-demand-behandling (n = 17) eller profylaksebehandling med rurioctocog alfa pegol (n = 121) [6]. Profylaksedosis var 45 ± 5 IE/kg 2 x ugentligt. Opfølgningstiden i PROLONG-ATE var 6 måneder eller ≥ 50 eksponeringsdage, alt efter hvad der kom først for den enkelte patient.

A-LONG er et delvist randomiseret fase 3-studie, hvor patienter blev allokeret til behandling med efmoctocog alfa i én ud af tre behandlingsarme: 1. individuel profylakse med 25-65 IE/kg hver 3-5. dag, 2. profylakse med 65 IE/kg en gang ugentlig, 3. on-demand [7]. Kun arm 1 er relevant for sammenligningen med rurioctocog alfa pegol. Arm 2 er ikke relevant for sammenligningen, da lægemidlet ikke er godkendt til ugentlig dosering. I A-LONG-studiet var opfølgningstiden op til 67 uger.

Tidligere forekomst af inhibitor (neutraliserende antistoffer mod FVIII-præparatet) var eksklusionskriterium i begge studier.

- I PROLONG-ATE var det vigtigste primære endepunkt ABR. De vigtigste sekundære effektmål var bivirkninger, farmakokinetik og livskvalitet [6].
- I A-LONG-studiet var de primære endepunkter forskel i individuel ABR mellem behandlingsarm 1 og 3, vurdering af FVIII-aktivitet baseret på primære farmakokinetiske parametre, udvikling af inhibitor (≥ 0.6 BU) samt uønskede hændelser. Sekundære effektmål var forskel i ABR mellem behandlingsarm 2 og 3, antal infusioner samt dosis ved infusion af rFVIIIc ved bl.a. blødning [7].

Studiekarakteristika for PROLONG-ATE og A-LONG er beskrevet i Tabel 1:

Tabel 1: Studiekarakteristika for PROLONG-ATE og A-LONG

	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Efmoroctocog alfa (Elocta)
Studie	PROLONG-ATE	A-LONG
Reference	Konkle 2015 [6]	Mahlangu 2014 [7]
Design	Ukontrolleret	Ukontrolleret ¹
Studielande	Australien, Bulgarien, England, Israel, Japan, Korea, Tjekkiet, Tyskland, Litauen, Malaysia, Holland, Polen, Rumænien, Spanien, Schweiz, Sverige, 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
Opfølgningstid	6 mdr. eller min 50 eksponeringsdage (svarer til min. 25 ugers profylakse)	Op til 67 uger
Median behandlingstid	Ikke oplyst	32,1 uger
Planlagt dosering	Fast profylakse 45 ±5 IE/kg 2 x ugentlig ²	Individuel profylakse ³ 25-65 IE/kg hver 3-5 dag
Median dosis (Q1; Q3)	44.6 (42.6; 46.8) IE/kg per infusion	77,9 (72,4-91,2) IE/kg per uge
Dosisinterval (dage)	1,96 (median)	3,51 (median)
Gennemsnitsdosis per uge	89 IE/kg	86 IE/kg

IQR: interquartile range

¹ Patienter i on-demand behandling blev randomiseret til ugentlig profylakse eller on-demand behandling, men disse behandlingsarme er ikke relevante for vurderingen.

² Ved blødningsrisiko blev dosis øget fra 45 til 60 IU/kg (EPAR), hvis patienten oplevede ≥ 2 spontane blødningsepisoder i samme led i løbet af to måneder, eller ≥ 1 spontan blødningsepisode i et ikke-målløst over to måneder, eller hvis der blev målt en dalværdi < 1 %, og studieinvestigatoren samtidig vurderede, at der var en blødningsrisiko.

³ Startdosis var 25 IE/kg dag 1, 50 IE/kg dag 4 og derefter 25-65 IE/kg hver 3-5 dag. Behandlingsmålet var steady-state dalværdi på 1-3 % eller højere for at sikre god blødningskontrol. Hvis patienten oplevede 2 spontane blødninger over en 8-ugers periode, kunne dosis øges og/eller interval forkortes [7]. Dosisjustering mulig til at opnå dalværdi på op til 5 % (Se Figur 4, side 28, i EPAR [11]).

Population

I både PROLONG-ATE og A-LONG bestod populationen af tidligere behandlede patienter (PTP) (≥150 behandlingsdage) med svær hæmofili A i alderen 12-65 år.

Populationskarakteristika for PROLONG-ATE og A-LONG er beskrevet i Tabel 2:

Tabel 2: Populationskarakteristika for PROLONG-ATE og A-LONG

	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Efmoroctocog alfa (Elocta)
Studie	PROLONG-ATE	A-LONG
Reference	Konkle 2015 [6]	Mahlangu 2014 [5]
Patientkarakteristika		
Antal patienter	121 ⁴	118
Median alder, år (range)	28 (12-58)	29 (12-65)
Svær hæmofili A	100 %	100 %
Median vægt, kg (range)	73 (39,5-137,5)	71,6 (42-127,4)

> 1 target joint, n (%)	78 (65 %)	118 (100 %)
Behandling forud for inklusion, n (%):		
Profylaktisk	99 (82.5 %)	87 (73.7 %)
On-demand	21 (17.5 %)	31 (26.3 %)
Antal blødninger 12 mdr. forud for studie, median (IQR)		
Tidl. profylaktisk	Ikke oplyst	6,0 (2, 15) n = 86
Tidl. on-demand	Ikke oplyst	27,0 (17, 41) n = 31

IQR: interquartile range

⁴ En patient fik aldrig første dosis, hvorfor kun 120 patienter indgik i analysen [9].

Fagudvalget vurderer, at patienterne i de to studier er sammenlignelige mht. demografi, tidligere behandling og intervention (behandlingsregime og varighed). Dog var der større fleksibilitet mht. individuel dosering af efmoroctocog alfa, da der i A-LONG var mulighed for at justere på både dosis og dosisinterval med henblik på at opnå en dalværdi mellem 1 og 3 % eller højere, såfremt patienten oplevede gentagne spontane blødninger. I PROLONG-ATE kunne dosis af rurioctocog alfa pegol øges, såfremt patienten oplevede gentagne spontane blødninger eller opnåede en dalværdi < 1 %, men der var ikke mulighed for at justere på dosisintervallet.

For rurioctocog alfa pegol er der ingen oplysninger om tidligere ABR forud for studiet, men da patienter i øvrigt synes sammenlignelige mht. tidligere behandlingsregime vurderer fagudvalget, at det ikke er af afgørende betydning for sammenligningen.

De fleste patienter var i profylakse forud for studierne, hvilket stemmer overens med dansk praksis for behandling af patienter med svær hæmofili A.

Fagudvalget vurderer derfor, at data fra de to studier umiddelbart kan sammenlignes.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Da der er tale om en narrativ analyse af ikke-randomiserede studier, er det ikke muligt at beregne de relative forskelle mellem lægemidlerne. Derfor er der alene angivet de absolutte forskelle.

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

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili er at sikre et konstant faktorniveau i blodet og på den måde forebygge 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. ABR accepteres af EMA som et surrogatmål for effekten af profylaktisk behandling, men rapporteringen, som i praksis foretages af patienten, kan være forbundet med en vis usikkerhed. På den baggrund foretrækkes ABR vurderet 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.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Blødningsrate (median antal blødninger per år, ABR)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater Rurioctocog alfa pegol vs. efmoroctocog alfa
Absolutte forskelle (interquartile range, IQR)	3 blødninger per år per patient	1,9 (0,0; 5,8) vs. 1,6 (0,0; 4,7)
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Den mediane ABR for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er oplyst til 1,9 (IQR: 0,0; 5,8), hvilket er baseret på 101 patienter, som indgik i en modificeret per-protokolpopulation (PPAS), hvor man bl.a. havde udelukket patienter, som ikke var adhærente nok til behandlingen [4, 9]. Median ABR for den fulde population (120 patienter) er ikke oplyst i ansøgning eller artikel, men er i FDAs kliniske review oplyst til 1,9 (IQR ikke angivet). Tilsvarende ABR fandtes i per-protokolpopulationen (n = 109): 1,9 (IQR angivet som afstanden mellem 25 og 75 % fraktilerne = 5,8) [5]. Til sammenligning var den mediane ABR for efmoroctocog alfa (Elocta) 1,6 (IQR: 0,0; 4,7) (n = 117).

Forskellen på de to mediane ABR (1,9-1,6 = 0,3) overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 blødninger per år per patient.

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at rurioctocog alfa pegol har **ingen klinisk merværdi** for det kritiske effektmål median ABR.

Inhibitor (antal patienter med højtiret inhibitor) (kritisk)

Forekomsten af inhibitor reflekterer udvikling af antistoffer mod behandlingen. Ved højtiret inhibitor er faktorproduktet uvirksomt, hvorfor risiko for udvikling af ledsade og invaliditet pga. gentagne ledblødninger er stor. Dertil kommer 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 ekskluderet, og man kan derfor ikke udelukke forekomsten af inhibitor hos patienter, som skifter til rurioctocog alfa pegol. Da der er tale om studier med en meget lille population, hvor patienter med høj risiko for inhibitor på forhånd er ekskluderet, vil blot få tilfælde af udvikling af inhibitor vække bekymring.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Inhibitor (antal patienter med højtiret inhibitor)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater: Rurioctocog alfa pegol vs. efmoroctocog alfa
Absolutte forskelle	2 hændelser per 100 patienter per år	Ingen hændelser
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Der er i studierne ikke set udvikling af inhibitorer i hverken PROLONG-ATE [6] eller A-LONG [7]-studierne.

Fagudvalget vurderer således, at rurioctocog alfa pegol har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med efmoroctocog alfa for det kritiske effektmål inhibitor.

Tromboemboli (antal hændelser) (vigtig)

Tromboemboli omfatter i denne vurdering både alvorlige tromboemboliske hændelser (proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller vitale organer) og ikke-alvorlige tromboemboliske (superficiel tromboflebit, kateterrelateret trombose, distal dyb venetrombose).

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Tromboemboli (antal hændelser)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater: Rurioctocog alfa pegol vs. efmoroctocog alfa
Absolutte forskelle	2 hændelser per år per 100 patienter	Ingen alvorlige hændelser*
Evidensens kvalitet	Meget lav	

*En ikke-alvorlig hændelse i hvert studie.

For begge lægemidler blev der observeret én ikke-alvorlig tromboembolisk hændelse i studierne, som blev vurderet ikke at have relation til lægemidlerne [9,11].

Fagudvalget vurderer således, at rurioctocog alfa pegol har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med efmoroctocog alfa for det vigtige effektmål tromboemboli, idet forskellen mellem antallet af tromboemboliske hændelser ikke oversteg den mindste relevante kliniske forskel på 2 hændelser per år per 100 patienter.

Livskvalitet (vigtig)

Data for livskvalitet ønskes rapporteret for enten det generiske spørgeskema Short Form-36 (SF-36) eller det sygdomsspecifikke spørgeskema Hemophilia-Specific Quality of Life Index (HAEMO-QOL) for børn og unge/HAEM-A-QOL for voksne. Patientens score måles for begge redskaber på en skala fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).

Fagudvalget har prædefineret en absolut forskel på 0,5 standardafvigelse (SD) på samme skala, som den mindste klinisk relevante forskel til sammenligningen mellem lægemidlerne.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinerådets vurdering: Rurioctocog alfa pegol vs. efmoroctocog alfa
Absolutte forskelle	0,5 SD inden for samme skala	Kan ikke estimeres
Evidensens kvalitet	Meget lav	

For rurioctocog alfa pegol er livskvalitet rapporteret ved SF-36-spørgeskemaet målt ved baseline og studieopfølgning (ca. 9 mdr.). Data er rapporteret som pointændringen målt ved baseline og studieopfølgning (ca. 9 mdr.) (jo større pointscore des bedre livskvalitet) og blev rapporteret for domænerne "Total change in the Physical Component Score (2.67), Role Physical (4.90), Physical Functioning Score (4.21) and Social Functioning Score (5.45)", hvoraf ingen var statistisk signifikante [8]. Data muliggør ikke en beregning af den absolutte forskel i standardafvigelsen, men ændringerne var i alle tilfælde ikke statistisk signifikante og formentlig heller ikke kliniske relevante vurderet ud fra størrelsen af de ovenstående tal.

For efmoctocog alfa er livskvalitet rapporteret ved spørgeskemaet HAEMO-A-QOL for patienter fra 17 år i individuel profylaksebehandlingsarmen (n = 46) fra baseline til uge 28. Den gennemsnitlige ændring i "Total score" (hvor en negativ værdi angiver en forbedring i livskvalitet) var - 3,2 point ± 9.9 point, hvilket var statistisk signifikant ift. baseline (30,3 point) [8].

Data for ruriotocog alfa pegol er ikke tilstrækkelige til at beregne forskellen i SD, men på baggrund af de tilgængelige data skønner fagudvalget, at der ikke er en klinisk relevant forskel i livskvalitet imellem de to lægemidler.

Fagudvalget vurderer derfor, at den kliniske merværdi af ruriotocog alfa pegol sammenlignet med efmoctocog alfa ikke kan kategoriseres og derfor ikke har indflydelse på den samlede **kliniske merværdi**.

Dalværdi (trough value) (vigtig)

Dalværdien er koncentrationen af FVIII-præparatet på tidspunktet inden næste infusion.

Hos den almindelige patient tilstræber man at holde plasmafaktorniveauet over 1 %, så patienten hele tiden er beskyttet mod blødning. Der kan dog være patienter, som er i højere risiko for blødning eller har en højere ABR, og hvor man derfor ønsker en højere dalværdi.

Fagudvalget har prædefineret, at en 5 % tærskelværdi på dalværdien, defineret ved at den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet skal være > 5 %, er klinisk relevant hos patienter med behov for en høj dalværdi.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Dalværdi

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering: Ruriotocog alfa pegol vs. Efmoctocog alfa
Absolutte forskelle	95 % CI nedre grænse for gennemsnitlige dalværdi skal være over 5 % (0,05 KIE/L) #	Kan ikke vurderes
Evidensens kvalitet	Meget lav	
# Her er der ikke tale om en forskel, men om at lægemidlet opnår en tærskelværdi.		

Ruriotocog alfa pegol er i studiet givet som en individuelt tilpasset dosering i et fast interval 2 gange ugentlig, hvor man tilstræbte en dalværdi over 1 % [6].

Efmoctocog alfa blev anvendt i individuel dosering med henblik på at opnå en dalværdi mellem 1 og 3 % eller højere, såfremt patienten havde gentagne spontane blødninger [7].

Da dosis i begge studier blev justeret i henhold til dalværdien, kan dalværdien ikke anvendes som effektmål.

Fagudvalget vurderer derfor, at den kliniske merværdi ikke kan kategoriseres for effektmålet dalværdi.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi af ruriotocog alfa pegol sammenlignet med efmoctocog alfa er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Evidensen for sammenligningen ruriotocog alfa pegol vs. efmoctocog alfa baserer sig på ikke-komparative studier, hvorfor relative effektestimater ikke er tilgængelige. GRADE understøtter ikke

sådanne omstændigheder, hvorfor evidensen automatisk vil blive vurderet som havende meget lav kvalitet. GRADE er derfor ikke anvendt systematisk til vurdering af evidensens kvalitet.

Risiko for bias for de inkluderede studier blev vurderet ved anvendelse af Cochranes tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions (ROBINS-I) (se bilag 2). A-LONG-studiet er vurderet til at have moderat risiko for bias, mens PROLONG-ATE-studiet er vurderet til at have høj risiko for bias (se bilag 2).

7 Andre overvejelser

7.1 Dosisforhold

Ækvieffektive doser

Fagudvalget har vurderet de ækvieffektive dosisforhold (ligestillede doser) til brug for Amgros' omkostningsanalyse. Sammenligningen er baseret på den gennemsnitlige ugentlige dosis anvendt i studierne, samt den laveste anbefalede dosis i de godkendte produktresuméer. Gennemsnitsdosis i studierne var 89 IE/kg per uge for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) [6] og 86 IE/kg per uge for efmoroctocog alfa (Elocta) [7], hvilket giver et ækvieffektivt dosisforhold på 1:1. Den lavest anbefalede dosis i produktresuméerne er for rurioctocog alfa pegol 40 IE/kg hver 4. dag [4] og for efmoroctocog alfa 50 IE/kg hver 5. dag [10], hvilket giver den samme gennemsnitsdosis per uge (70 IE/kg). Fagudvalget vurderer derfor, at lægemidlerne kan sammenlignes enhed til enhed.

Doseringshyppighed

Den terminale halveringstid for efmoroctocog alfa er længere end for rurioctocog alfa pegol (18-21 timer vs. 14-15 timer hos voksne og børn i alderen 12 år og opefter). Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) anbefales doseret med 40-50 IE/kg med 3-4 dages interval. Efmoroctocog alfa (Elocta) anbefales doseret med 50 IE/kg hver 3-5. dag. Hos udvalgte patienter med lav blødningsrisiko, hvor man tilstræber en dalværdi over 1 % som sufficient, kan efmoroctocog alfa doseres hver 5. dag og dermed med lidt større interval end for rurioctocog alfa pegol. Fagudvalget vurderer, at der for de fleste patienter ikke er en afgørende forskel i doseringshyppighed.

7.2 Lægemiddelhåndtering

Ansøger har levereret oplysninger for specifikke lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer i vurderingen af rurioctocog alfa pegol. Oplysningerne gennemgås i bilag 3, hvor der tillige er en tabeloversigt over fremstillingsdetaljer, produktstyrker og -holdbarhed, samt analysemetoder til potensbestemmelse for rurioctocog alfa pegol og komparator.

Fagudvalget vurderer samlet set, at de lægemiddelhåndteringsmæssige forhold ikke påvirker den kliniske vurdering af rurioctocog alfa pegol. Se bilag 3 for detaljeret gennemgang.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) til patienter på 12 år og opefter med hæmofili A giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmoroctocog alfa (Elocta).
- Evidensens kvalitet for sammenligningen af de to lægemidler vurderes at være **meget lav**.

Fagudvalget har lagt vægt på, at der ikke er fundet klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne for de kritiske effektmål ABR og inhibitor.

For det vigtige effektmål tromboemboli var der ingen forskel mellem lægemidlerne. Data for de øvrige effektmål (livskvalitet og dalværdi) kunne ikke vurderes.

Fagudvalget har vurderet en række praktiske forhold, som kan være af mulig betydning for patientsikkerhed eller patientpræferencer, men konkluderer, at ingen af disse forhold påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi. Den anvendte gennemsnitlige dosis per uge i studierne for de to lægemidler var stort set ens.

Fagudvalget vurderer derfor, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) har **ingen klinisk merværdi** i forhold til efmoroctocog alfa (Elocta), samt at lægemidlerne kan sammenlignes enhed til enhed. Evidensen vurderes som værende af meget lav kvalitet.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) til patienter på 12 år og opefter med hæmofili A giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet enhed til enhed (dosis 1:1) med efmoroctocog alfa (Elocta).
- Evidensens kvalitet for sammenligningen af de to lægemidler vurderes at være **meget lav**.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 for dette terapiområde [3]. Medicinerådet igangsætter en behandlingsvejledning i efteråret 2018, hvor der vil blive taget stilling til placeringen af rurioctocog alfa pegol ift. såvel standard FVIII og andre FVIII med forlænget halveringstid.

11 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. 2016.
2. Nordic Hemophilia Guidelines. 2015.
3. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili. 2016.
4. EMA. Adynovi: Summary of product characteristics. 2018;1–16.
5. FDA. Clinical Review: Efficacy Supplement; Adynovate. 2016.
6. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078–85.
7. Mahlangu J, Powell JS, Ragni M V., Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317–25.
8. Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon J-L, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia*. 2016;22(6):866–72.
9. EMA. Adynovi: EPAR - Public Assessment Report. 2017.
10. EMA. Elocta: Summary of product characteristics. 2015;1–16.
11. EMA. Elocta: EPAR - Public Assessment Report. 2015.

12 Bilag 1: 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.

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig), Madina Saidj (projektdeltager), Mette Hollensted (projektdeltager), Ilse Linde (koordinator), Diana Odrobinakova (biostatistik), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

13 Bilag 2: Risk of bias vurderinger

13.1 Cochrane Risk of Bias

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

Adynovi, [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
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	There is no information on confounder and therefore there is a potential risk of bias. In a single arm study (prophylactic arm) there is a risk of bias.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	The patients were assigned to prophylactic and on-demand group according to their previous treatment, however, maximum of 17 patients could be in the on-demand group, the rest was assigned to prophylaxis. There is a risk of selection bias based on the criteria of assigning.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> High 	Median ABR only reported for 101 of the 121 patients included in the study. However, only 27/121 subjects from the prophylactic group were evaluated for PK. 126/137 subjects completed the pivotal study.
Measured outcomes		
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias. The minimally important differences were reached with SF-36 survey. The statistical significance was not reached.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> High 	Median ABR only reported for 101 of the 121 patients included in the study (Clinicaltrials.gov ID NCT01736475).

Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate 	Concern regarding potential confounding and selection bias for the treatment assignment. Missing patients in PK analysis are a possible source of bias too. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.
---------------------	---	--

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

14 Bilag 3: Lægemiddelhåndtering

Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)

Der sker ikke virusinaktivering af ruriococog alfa pegol. Lægemidlet fremstilles i Chinese Hamster Ovary (CHO)-celler, og der indgår ikke humant eller animalsk protein i cellekulturen. Der anvendes ikke humant albumin som stabilisator.

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed

Ruriococog alfa pegol skal opbevares i køleskab (2-8° C). Holdbarheden af uåbnede hætteglas er her 24 måneder. Holdbarheden af uåbnede hætteglas ved stuetemperatur (op til 30°C) er op til 3 måneder.

Ved sammenligning er betingelserne bedre for efmoctocog alfa (Elocta), der kan opbevares på køl i op til 36 måneder og uden for køleskab i op til 6 måneder (se bilag 3). Fagudvalget vurderer dog, at 3 måneders holdbarhed uden for køleskab almindeligvis er tilstrækkeligt ved profylaktisk behandling og finder ikke, at forskellen i disse forhold er tilstrækkelig til at påvirke den kliniske merværdi for ruriococog alfa pegol i negativ retning.

Rekonstitutionssystem (device)

Omfatter et forseglede klar-til-brug rekonstitutionssystem samt færdigsamlede hætteglas med pulver og opløsningsvæske i forfyldt injektionssprøjte. Sprøjten er forsynet med en standard luer-lock kobling, hvilket giver mulighed for at skifte imellem forskellige kanyler.

Infusionshastighed

Den maksimale infusionshastighed er 10 ml/min og efter rekonstituering vil de forskellige styrker af hætteglas kunne give en koncentration op til 500 IU/mL.

Tilgængelighed af forskellige styrker

Ruriococog alfa pegol er tilgængeligt i hætteglas i styrkerne 500 IE (2 ml opløsning), 1000 IE (2 ml opløsning) samt 2000 IE (5 ml opløsning). Elocta findes også i styrkerne 250, 1500 og 3000 IE. Da Adynovi ikke er indiceret til børn under 12 år, er de mindre styrker ikke relevante for dette lægemiddel. Derimod er en styrke på 3000 IE relevant.

Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)

Rutinemæssig monitorering af faktor VIII-aktivitetsniveauet med henblik på dosisjustering er nødvendig ved behandling, idet de enkelte patienter kan have variationer i deres respons på FVIII og udvise forskellige halveringstider og genetableringer. Ved monitorering skal anvendes 1-trins-koagulation eller kromogene analyser.

I produktresuméet står det yderligere, at når der anvendes en 1-trins-koagulationsanalyse baseret på en aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse af FVIII-aktiviteten, kan resultaterne af FVIII-aktiviteten i plasma påvirkes signifikant af både aPTT-reagenstypen og den referencestandard, der anvendes i analysen. Dette er især vigtigt ved skift af laboratorium og/eller reagens anvendt til denne analyse.

Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang og forhold omkring bortskaffelse)

Pakningen måler 155,5 x 55 x 39,5 mm, svarende til et volumen på 0,338 L og en vægt på 70 g, uanset styrken på hætteglasset. Pakningens størrelse vurderes at være håndterbar for patienten.

Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster)

Medfølgende utensilier omfatter et infusionsæt, en engangssprøjte (10 ml), to afsprøjtningsservietter, to plastrer og et gazebind.

Tabelloversigter over aktuelt markedsførte rFVIII-produkter med forlænget halveringstid i Danmark til behandling af hæmofili A.

Tablet 1: Oversigt over fremstillingsdetaljer

ATC	Lægemiddel	Indholdsstof	Producent	Fremstilling	Humant eller animalsk protein i cellekultur	Human albumin som stabilisator	Plasmakilde	Oprensning og virusinaktivering	Patogener som teoretisk kan findes i produktet trods inaktivering
Rekombinante FVIII-præparater									
B02BD02	Elocta	Eftrenonacog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-
B02BD02	Adynovi	Rurioctocog alfa pegol	Shire	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Nej	-

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

Tablet 2: Produktstyrker og -holdbarhed

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

Produkt	Indholdsstof	FIX potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Adynovi	Rurioctocog alfa pegol	Kromotigrafi eller One-stage clotting assay	Nej

ADYNOVI® (Rurioctocog Alfa pegol)

Final application to the Medicine Council

Shire Denmark A/S
Larsbjørnsstræde 3
1454 København K
Denmark

1	Contents	
2	Basic information.....	3
3	Abbreviations.....	6
4	Summary.....	7
5	Literature search.....	7
5.1	Relevant studies	8
5.2	Main characteristics of included studies	8
6	Clinical questions.....	9
6.1	What is the clinical added value of rurioctocog alfa pegol compared with efmoroctocog alfa?.....	9
6.1.1	Presentation of relevant studies	9
6.1.2	Results per study	9
6.1.3	Comparative analyses.....	9
6.1.4	Scientific discussion	10
7	Other considerations.....	12
7.1	Overview of production details	12
7.2	Product strengths and storage	12
7.3	Assay methods.....	12
7.4	Reconstitution system (device)	13
7.5	Infusion rate	13
7.6	Packsize.....	14
7.7	Utensils in package	14
8	References	15

2 Basic information

TABLE 1 CONTACT INFORMATION

Name	Anders Pode Milwertz
Title	Market Access and External Affairs Lead
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 4160 49 59
E-mail	Anders.pode.milwertz@shire.com
Name	Hans Lynggaard Jørgensen
Title	Senior Manager External Affairs
Area of responsibility	External Affairs
Phone	+45 2080 5854
E-mail	Hans.lynggaard.jorgensen@shire.com
Name	Åsa Mellbring
Title	Medical Lead Hematology
Area of responsibility	Medical
Phone	+46 705 97 50 13
E-mail	asa.mellbring@shire.com

TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	ADYNOVI®
Generic name	Rurioctocog alfa pegol
Marketing authorization holder in Denmark	Shire Denmark A/S
ATC code	B02BD02
Pharmacotherapeutic group	Antihaemorrhagics, blood coagulation factor VIII
Active substance(s)	The active substance rurioctocog alfa pegol is a covalent conjugate of the protein octocog alfa* with a 20 kDa polyethylene glycol (PEG). * Human factor VIII produced by recombinant DNA technology in a Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line.
Pharmaceutical form(s)	Powder and solvent for solution for injection. Powder: White to off-white friable powder. Solvent: Clear and colourless solution.
Mechanism of action	The factor VIII/von Willebrand factor complex consists of two molecules (factor VIII and von Willebrand factor) with different physiological functions. When infused into a haemophilic patient, factor VIII binds to von Willebrand factor in the patient's circulation. 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.

Haemophilia A is a X-chromosomal linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of factor VIII:C and results in profuse bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as results 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.

Rurioctocog alfa pegol, is a pegylated recombinant human factor VIII with an extended half-life. Rurioctocog alfa pegol is a covalent conjugate of octocog alfa consisting of 2,332 amino acids with polyethylene glycol (PEG) reagent (MW 20 kDa). The therapeutic activity of rurioctocog alfa pegol is derived from octocog alfa, which is produced by recombinant DNA technology from a Chinese hamster ovary cell line. Octocog alfa is then covalently conjugated with the PEG reagent. The PEG moiety is conjugated to octocog alfa to increase the plasma half-life.

Dosage regimen

Prophylaxis

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 [1].

TABLE 3 GUIDE FOR DOSING IN BLEEDING EPISODES AND SURGERY

Degree of haemorrhage/type of surgical procedure	Factor VIII level required (% or IU/dl)	Frequency of doses (hours)/duration of therapy (days)
Haemorrhage Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.	20 – 40	Repeat injections every 12 to 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode, as indicated by pain, is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30 – 60	Repeat injections every 12 to 24 hours for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life threatening haemorrhages.	60 – 100	Repeat injections every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery Minor Including tooth extraction.	30 – 60	Every 24 hours at least 1 day, until healing is achieved.
Major	80 – 100 (pre- and postoperative)	Repeat injections every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl).

Paediatric population

On demand treatment dosing in paediatric patients (12 to 18 years of age) is the same as for adult patients. Prophylactic treatment for patients from 12 to <18 years is the same as for adult patients. Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved FVIII levels and individual bleeding tendency.

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Treatment and prophylaxis of bleeding in patients 12 years and above with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency).
Other approved therapeutic indications	N.A.
Will dispensing be restricted to hospitals?	BEGR
Combination therapy and/or co-medication	N.A.
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	500IU/2 ml, 1000IU/2 ml and 2000 IU/5 ml
Orphan drug designation	No

3 Abbreviations

CI: *95 % Confidence interval*

EPAR: *European public assessment reports*

FVIII: *coagulation factor VIII*

HAEM-A-QOL: *Hemophilia-Specific Quality of Life Index*

kDa: *Kilo Dalton*

PEG: *Polyethylene glycol*

PTP: *Previously treated patients (above 50 treatment days)*

rFVIII: *Recombinant produced coagulation factor VIII*

SD: *Standard deviation*

SF-36: *Short Form-36*

4 Summary

ADYNOVI® (Bax855) is a PEGylated version of the ADVATE® full-length recombinant FVIII (rFVIII). PEGylation is a well-established technology in which a hydrophilic macromolecule is attached to the parent rFVIII without affecting its biological activity [2]. Extended half-life products utilize technology that extends FVIII time in circulation and enhances bleed prevention [3-5].

A literature search was performed according to the protocol for assessment of added clinical value of ADYNOVI® [6]. In the search ELOCTA® was included as the comparator. The indication for ELOCTA® and ADYNOVI® is slightly different, however ELOCTA® is the only extended half-life product other than ADYNOVI® approved for haemophilia A. The search identified two pivotal trials reporting on prophylactic use of these products in haemophilia A patients aged 12 years or older. Both trials were open-label non-randomized phase 3 trials. The designs of the studies did not allow for a quantitative indirect comparison. Hence, a qualitative comparison was performed.

Based on the outcomes included in this qualitative comparative study, the two extended half-life rFVIII products provide a similar efficacy and safety. Both products represent an approx. 1.5x extended half-life as compared with ADVATE®. Dosing of the two products are different, however the average weekly prophylactic consumption of the products were similar.

In conclusion, ADYNOVI® is safe and effective, it allows for individualized dosing using the registered medical device, myPKFiT, specifically developed and validated for the product. Also, ADYNOVI® is the only extended half-life product other than ELOCTA® which is approved for treatment of patients with haemophilia A, and thereby, providing another option for patients requiring treatment with an extended half-life product.

5 Literature search

A literature search was performed according to the protocol for assessment of added clinical value of ADYNOVI® [6]. According to the protocol ADYNOVI® should be compared to ELOCTA® in patients aged 12 or older with repeated break-through bleedings in whom venous access is difficult.

The definition of the population is meaningful in the way that this population may be offered treatment with extended half-life rFVIII according to the *RADS* treatment recommendation [7] and because both ADYNOVI® and ELOCTA® are rFVIII extended half-life products.

However, because this definition of the population is specific to the Danish health care system, a broader search was performed without restriction on population other than age.

The literature search for full-length publications on prospective clinical trials including the intervention and/ or comparator was carried out on April 13 2018 in BIOSIS Previews®, Embase®, MEDLINE® (via ProQuest) and CENTRAL (via Cochrane Library). A full description of search strategy and record flow is described in appendix A. One publication reporting on two clinical trials of ADYNOVI® was identified and ten publications reporting on one clinical trial of ELOCTA® were identified (see Table 4). No comparative trials of the two products were identified. One recent systematic literature review [8] was identified and checked for additional publications not found in the current search but no additional references was identified. Eight full text publications were retrieved but not included in the final set of publication (see appendix A for the list of excluded publication). EMA Public Assessment Reports for both products were consulted for reporting of the relevant outcome measures and for cross-checking results presented in the publications [9, 10].

5.1 Relevant studies

TABLE 4 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Konkle et al. (2015). Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. <i>Blood</i> 126(9): 1078-1085.	<i>PROLONG-ATE</i> & <i>261101</i>	<i>NCT01736475</i> <i>NCT01599819</i>	<i>Jan 2013 – July 2014</i> <i>Sept 2011 – Aug 2012</i>
Mahlangu et al. (2014) Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. <i>Blood</i> 123, 317-325	<i>A-LONG</i>	<i>NCT01181128</i>	<i>Nov 2010 – Aug 2012</i>
Wyrwich 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. <i>Haemophilia</i> 22(6): 866-872.			

5.2 Main characteristics of included studies

Overall the pivotal studies for ADYNOVI® and ELOCTA® both included patients with severe hemophilia A (FVIII<1%) aged 12 years or older and whom were previously treated with factor VIII concentrate for ≥150 documented exposure days (episodic or prophylactic regimen). Patients with history of FVIII inhibitors were excluded.

The PROLONG-ATE clinical trial is a phase 2/3, multi-center, open label study investigating the efficacy, safety, and pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) administered for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated patients with severe hemophilia A being 12 to 65 years old at the time of screening. Enrolled patients were assigned to treatments on the basis of their pre-study FVIII treatment regimen; on-demand group or prophylaxis group.

The A-LONG clinical trial is a phase 3, multi-center, open label study investigating the safety, efficacy, and pharmacokinetics of a recombinant FVIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for prophylaxis, treatment of acute bleeding, and perioperative hemostatic control in previously treated patients with severe hemophilia A, ≥12 years of age. Participants were assigned to one of three treatment regimens; a tailored prophylaxis regimen, or a weekly dosing regimen, or an on-demand regimen.

None of the trials report on sub-groups of patients matching the population specified in the Medicine Council protocol for assessment of added clinical value of ADYNOVI®. In the following, results from the two trials are reported and compared.

6 Clinical questions

6.1 What is the clinical added value of rurioctocog alfa pegol compared with efmoroctocog alfa?

6.1.1 Presentation of relevant studies

The relevant studies are summarized and compared in section 5.2.

6.1.2 Results per study

Will be presented and discussed in comparative analyses section 6.1.3

6.1.3 Comparative analyses

The literature review identified two intervention studies for ADYNOVI® and for ELOCTA®. The phase 3 pivotal trials for both products consist of an open label non-randomized design. The lack of direct comparisons and clinical trials without common comparators does not allow for a quantitative synthesis and indirect comparison of the products. Instead a qualitative comparison is presented in Table 5 below.

TABLE 5 RESULTS FROM THE LITERATURE REVIEW. OBSERVED OUTCOMES FOR ADYNOVI® AND ELOCTA®

Parameter	ADYNOVI®			ELOCTA®		
	N	Value	Note	N	Value	Note
ABR, median (IQR)						
Once weekly dosing				23	3.6 (1.9, 8.4)	[3, 10]
Twice weekly dosing	101	1.9 (0.0,5.8)	[4, 9]			
Individualized dosing				117	1.6 (0,0, 4.7)	[3, 10]
On demand	17	41.5 (31.7,51.1)	[4, 9]	23	33.6 (21.1, 48.7)	[3, 10]
Inhibitors	None of the subjects exposed to ADYNOVI® in the integrated analysis developed an inhibitory antibody to FVIII of ≥ 0.6 BU/mL		[9] ^a	No inhibitors were detected in any subjects with an evaluable inhibitor test, including 110 subjects with ≥ 50 EDs, for whom the inhibitor incidence was 0% (95% CI, 0% to 3.3%); the inhibitor incidence overall was also 0% (95% CI, 0% to 2.2%).		[3]
Tromboembolism	A mild thrombotic event was identified but this was not considered to be related to ADYNOVI® by the investigator and the applicant.		[9] ^a	1 non-serious AEs of thrombotic events reported, assessed as not related to ELOCTA®.		[10]
Patient reported QoL						
Haem-A-QoL (Mean change base line to wk 28)	Not collected			N:46	-3.2 (SD: 9.9) p=0.0336	[11] ^c
SF-36	Not reported		[9] ^b	Not collected		
Mean trough value	Not reported			Not reported		

Notes:

- a. Integrated safety analysis. [9]
- b. SF-36 total scores or change from base line to end of follow-up not reported. According to Konkle et al. (2016) there were no statistically significant differences in QoL or symptoms over time identified in the prophylactic group relative to the on-demand group[4]
- c. Individualized prophylaxis arm (respondents 17+ years reporting at base-line and wk 28) [11]

6.1.4 Scientific discussion

None of the identified trials reported on sub-groups of patients matching the population specified in the Medicine Council protocol for assessment of added clinical value of ADYNOVI®. Instead results from the two pivotal trials were compared.

Extended half-life products utilize technology that extends FVIII time in circulation and enhances bleed prevention [3-5]. ADYNOVI® (Bax855) is a PEGylated version of the ADVATE® full-length recombinant FVIII (rFVIII). PEGylation is a well-established technology in which a hydrophilic macromolecule is attached to the parent rFVIII without affecting its biological activity [2].

When comparing the pharmacokinetic (PK) profile for ADYNOVI® with ADVATE, it was found that the half-life was 14.7 hours for ADYNOVI® and 10.4 hours for ADVATE, making up for an approx. 1.5x extended half-life for ADYNOVI® as compared with ADVATE [4]. Also, the area under the curve (AUC) was 1.9x higher for ADYNOVI® as compared with ADVATE [4]. Likewise, the extended half-life product ELOCTA® also showed a 1.5x extended half-life, and an approx. 1.7x higher AUC as compared with ADVATE [3, 10]. In that study the half-life of ADVATE was 12.4 hours, pointing to the importance of PK guided dosing as PK varies widely among individuals [12, 13].

In order to address the challenge with FVIII PK profile being highly variable across hemophilia A patients, ADYNOVI® may be dosed using a registered medical device, myPKFIT, specifically developed and validated for the product to achieve optimal dosing on an individual level. At the group level, there is a clear association of factor FVIII levels with bleeding and outcome. Time spent with FVIII levels <1% is directly correlated with increased bleeding risk [14]. Therefore, in the pivotal study for ADYNOVI®, the prophylactic treatment regimen of a 45 ± 5 IU/kg twice-weekly dose was chosen in order to ensure that a majority of subjects maintained FVIII levels above 1% at all times.

In the A-LONG study with ELOCTA®, however, a trough level of 1% to 3% was targeted and with further increases to target trough level up to 5% required due to breakthrough bleeds. As a consequence, dose adjustments were frequent and indicated dose for ELOCTA® of 50 IU/kg every 3rd to 5th day may be adjusted within the interval of 25-65 IU/kg depending on response [15]. Given the differences in how the trials were designed in terms of threshold of factor FVIII level to be maintained, a comparison of trough levels in the PROLONG-ATE and A-LONG study is challenging. Also, statistics for trough level with a 95% CI of the lower limit of mean trough being 5% has not been reported.

The primary end-point in the ADYNOVI® PROLONG-ATE clinical trial as well as in the ELOCTA® A-LONG study was annualized bleeding rate (ABR) and there was a similar outcome in what was reported for the different trials. The ADYNOVI® pivotal trial demonstrated a 95% reduction in median ABR with prophylaxis versus on-demand treatment. Median ABR was 1.9 in patients receiving prophylaxis, whereas subjects treated on

demand had a median ABR of 41.5 [4]. In the ELOCTA[®] phase III study median ABR was 1.6 for patients on tailored prophylaxis (arm 1), 3.6 for patients on weekly prophylaxis (arm 2), and 33.6 for patients receiving on demand treatment (arm 3) [3].

In the PROLONG-ATE trial, patients were excluded if they had detectable FVIII inhibitory antibodies (≥ 0.6 Bethesda Units (BU) using the Nijmegen modification of the Bethesda assay) as confirmed by central laboratory at screening. Results from the study shows that no subjects developed inhibitory antibodies to FVIII of 0.6 BU/mL or more, antibodies to Chinese hamster ovary proteins, or persistent binding antibodies to FVIII, PEG-FVIII, or PEG [4].

Similarly, results from the A-LONG clinical trial reported that no inhibitors were detected in any subjects with an evaluable inhibitor test, including 110 subjects with ≥ 50 EDs, for whom the inhibitor incidence was 0% (95% CI, 0% to 3.3%); the inhibitor incidence overall was also 0% (95% CI, 0% to 2.2%) [3].

There were no differences in number of thromboembolic events reported for ADYNOVI[®] in the PROLONG-ATE study as compared to that of ELOCTA[®], in the A-LONG study. A mild thrombotic event was identified but this was not considered to be related to ADYNOVI[®] by the investigator [9]. For ELOCTA[®], there were no reports of serious vascular thrombotic events [3]. One non-serious thrombotic events was reported and assessed as not related to the experimental treatment [10].

Health related QoL was assessed in the PROLONG-ATE study using the generic instrument SF-36. SF-36 total scores or change from base line to end of follow-up has not been reported for ADYNOVI[®]. The change in the Physical Component Score (2.67), Role Physical (4.90), Physical Functioning Score (4.21), and Social Functioning Score of the SF-36 (5.45) in the subjects receiving ADYNOVI[®] prophylaxis relative to subjects treated on-demand was larger than established minimally important differences for the SF-36, and may be considered clinically meaningful changes [4].

In the A-LONG trial, health related QoL was assessed by using the disease-specific instrument HAEM-A-QOL. Subjects on tailored prophylaxis with ELOCTA[®] showed a mean change in HAEM-A-QOL total score from base line to week 28 of -3.2 (SD: 9.9) $p=0.0336$ [11]. Median change from baseline to Week 28 suggests that subjects (17 years and older) on a prior episodic regimen reported an improvement in their QoL in the domains of physical health (-25.00), feelings (-6.25), and work and school (-6.25). There was no change in QoL for subjects switching from a prior prophylaxis treatment with ADVATE [10].

Overall, average dose per prophylaxis injection was comparable between ADYNOVI[®] and ELOCTA[®]. The average prophylactic injection reported for ADYNOVI[®] in the pivotal study (FAS population) was 44.51 IU/kg (SD: 4.56 IU/kg) given twice weekly [9]. The average monthly consumption for subjects receiving tailored prophylaxis with ELOCTA[®] (FAS population) was 374.75 IU/kg (SD: 86.80 IU/kg) and monthly average number of prophylactic injections were 8.7[10]. This makes up for an average prophylactic dose of 43.07 IU/kg per injection with an average dose interval of 3.50 days. In light of the large inter-patient variation in the dosing with ELOCTA[®], the difference in weekly consumption between ADYNOVI[®] and ELOCTA[®] observed in the two separate trials was small. For the purpose of assessing the economic cost of treatment it is clinically relevant to assume the weekly consumption of the two products will be similar.

7 Other considerations

7.1 Overview of production details

ATC	B02BD02
Product	ADYNOVI®
Active substance	ADYNOVI® (Rurioctocog alfa pegol, recombinant)
Manufacturer	Shire
Production	Human factor VIII produced by recombinant DNA technology in a Chinese Hamster Ovary (CHO)
Human or animal protein in cell culture	No
Human albumin as a stabilizer	No
Plasma source	N.A.
Purification and virus inactivation	No
Pathogens as theoretically can be found in the product despite inactivation	-

7.2 Product strengths and storage

ATC	B02BD02
Product	ADYNOVI®
Strength (IU)/Package size	500 IU/2 ml; 1000 IU/2 ml; 2000 IU/5 ml
Storage	
Refrigerator	Shelf life 24 months. Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Outside refrigerator	During the shelf life the powder vial may be kept at room temperature (up to 30 °C) for a single period not exceeding 3 months.
After reconstitution	Use the product within 3 hours once the powder is completely dissolved.

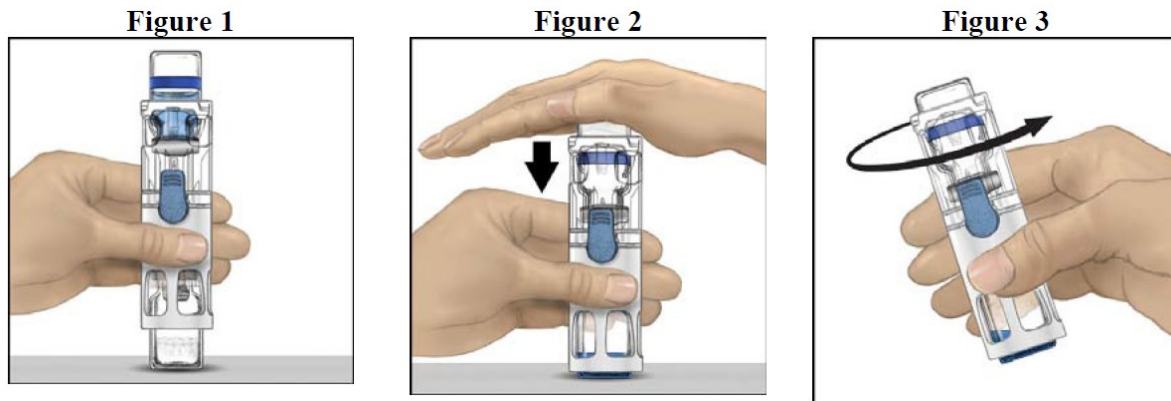
7.3 Assay methods

Product	Active substance	FVIII potency is determined by	Need for product-specific standard for analysis in one-stage clotting assay?
ADYNOVI®	ADYNOVI® (Rurioctocog alfa pegol) recombinant)	Chromogenic assay or One stage clotting assay	No

7.4 Reconstitution system (device)

ADYNOVI® in BAXJECT III system: Each pack contains a ready to use BAXJECT III system in a sealed blister, with the powder vial and the solvent vial preassembled for reconstitution.

Reconstitution with the BAXJECT III system



Do not use if the lid is not completely sealed on the blister

1. If the product is still stored in a refrigerator, take the sealed blister (contains powder and solvent vials preassembled with the system for reconstitution) from the refrigerator and let it reach room temperature (between 15 °C and 25 °C).
2. Wash your hands thoroughly using soap and warm water.
3. Open the ADYNOVI® blister by peeling away the lid. Remove the BAXJECT III system from the blister.
4. Place the powder vial on a flat surface with the solvent vial on top (Figure 1). The solvent vial has a blue stripe. Do not remove the blue cap until instructed in a later step.
5. With one hand holding the powder vial in the BAXJECT III system, press down firmly on the solvent vial with the other hand until the system is fully collapsed and the solvent flows down into the powder vial (Figure 2). Do not tilt the system until the transfer is complete.
6. Verify that the solvent transfer is complete. Swirl gently until all material is dissolved (Figure 3). Be sure that the powder is completely dissolved; otherwise not all reconstituted solution will pass through the device filter. The product dissolves rapidly (usually in less than 1 minute). After reconstitution the solution should be clear, colorless and free from particles.

7.5 Infusion rate

ADYNOVI® can be administered with a maximum infusion rate of 10 ml per min, and after reconstitution the different vial sizes provide a concentration of up to 500 IU/ml.

An injection of 50 IU of ADYNOVI® per kg bodyweight on a patient with a bodyweight of 70 kg (3500 IU) will be able to inject ADYNOVI® in less than 45 seconds.

7.6 Packsize

The pack size for ADYNOVI® is 155.5 x 55 x 39.5 mm. This size is the same for vial sizes and the volume is 0,338 L and a weight 70 g.

7.7 Utensils in package

Administration set contains:

- 1 Mini infusion set
- 1 Disposable Luer Lock syringe 10 ml
- 2 Alcohol swabs
- 2 Plasters
- 1 Gauze Pad

8 References

1. EMA. Adynovi. Summary of Product Characteristics. 2018;09/04/2018.
2. Stidl R, Fuchs S, Bossard M, Siekmann J, Turecek PL, Putz M. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. *Haemophilia*. 2016;22(1):54-64.
3. Mahlangu J, Powell J, Ragni M, Chowdary P, Josephson N, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* [Internet]. 2014; 123(3):[317-25 pp.]. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/123/3/317.full.pdf>.
4. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-85.
5. Ragni MV. New and Emerging Agents for the Treatment of Hemophilia: Focus on Extended Half-Life Recombinant Clotting Proteins. *Drugs*. 2015;75(14):1587-600.
6. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ruriotocog alfa pegol til behandling af hæmofili A. Version 1.0. 2018.
7. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. Version 1.2. 2016.
8. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(4).
9. EMA. Adynovi - EPAR: Public Assessment Report. 2018;16/02/2018.
10. EMA. Elocta. EPAR Public Assessment Report. 2015;10/12/2015.
11. Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia*. 2016;22(6):866-72.
12. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Bjorkman S, International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working G. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(1):2-10.
13. Bjorkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood*. 2012;119(2):612-8.
14. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):413-20.
15. EMA. Elocta Summary of product characteristics 06/03/2018. 2018.
16. von Mackensen S, Eldar-Lissai A, Auguste P, Krishnan S, von Maltzahn R, Yu R, et al. Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials. *Haemophilia*. 2017;23(3):383-91.
17. Shapiro AD, Mahlangu JN, Perry D, Pasi J, Quon DV, Chowdary P, et al. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2017;23(3):392-9.
18. Shapiro A, Ragni M, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon D, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 12(11):[1788-800 pp.].
19. Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, Shapiro AD, Baker RI, Castaman G, et al. 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. *Haemophilia*. 2017;23(1):e39-e42.
20. Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119(13):3031-7.

21. Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A, Mahlangu JN, Blanchette VS, Tsao E, et al. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2018;24(1):77-84.
22. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(1):72-80.
23. Driessler F, Miguelino M, Pierce G, Peters R, Sommer J. Evaluation of recombinant factor VIII Fc (Eloctate) activity by thromboelastometry in a multicenter phase 3 clinical trial and correlation with bleeding phenotype. *Blood coagulation & fibrinolysis* 28(7):[540-50 pp.]

Appendix A. Literature search

Table A1 lists the eligibility criteria for the search strategy. Inclusion and exclusion criteria were the same for abstract and full text screening. Any study of unclear relevance from the abstract was retrieved and screened as the full text. Pivotal trials in hemophilia A is normally not carried out as parallel comparative designs. For this reason, two separate searches were performed for the intervention and the comparator.

TABLE A1: ELIGIBILITY CRITERIA USED IN THE SEARCH

Clinical effectiveness	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Aged ≥ 12 years	No data reported on relevant population
Intervention	ADYNOVI® and ELOCTA® ¹	No data reported on relevant intervention
Comparators	Any	NA
Outcomes	Efficacy: Bleeding rate Trough value Safety: Any AE reporting Inhibitor development Thromboembolic AE Health related Quality of life: Any instrument Other: FVIII dosing	No data reported on a relevant outcome
Study design	Prospective clinical trials (Phase I – III) with at least one arm studying prophylactic treatment Systematic reviews will be included for citation identification if: <ul style="list-style-type: none"> • Full text only • Including prospective clinical trials in prophylactic treatment of hemophilia A • Including outcomes of relevance 	Observation/ retrospective designs Studies only available as conference abstracts
Language restrictions	English, German, Scandinavian	Other language
Publication dates	No restrictions	NA
Human/animal	Human only	Not human

1) separate searches were performed for each product

NA: Not applicable

The following sources were searched for relevant documents on April 13 2018:

- BIOSIS Previews®, Embase®, MEDLINE® (via ProQuest).
- CENTRAL via Cochrane (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi>).

The search strategies are shown below in Table A2 to Table A5

TABLE A2: PROQUEST SEARCH, ADYNOVI®

#	Search terms	Hits
1	ti,ab,su,subst,if(adynovate or ADYNOVI® or bax855 or "bax 855" or shp660 OR "shp 660")	166
2	ti,ab,su,subst,if("rurioctocog alfa pegol" OR "rurioctocog pegol" OR "rurioctocog alpha pegol" OR "PEG-rFVIII")	36
3	((fulllength OR full-length OR FL) N/2 ("FACTOR viii" OR "F viii" or fviii OR recFVIII Or rFVIII OR "factor 8" or f8 or rahpfm or rahf or "antihemophilic factor*" or "antihemophilic factor*" or "anti haemophilic factor*" or "anti hemophilic factor*" or "recombinant ahf" OR "recombinant factor viii" OR "recombinant f viii" OR "recombinant fviii" OR "recombinant factor 8" OR "recombinant f8") N/2 (peg* OR polyeth* OR "poly eth*")) OR ((fulllength OR full-length OR FL) N/2 (peg* OR polyeth* OR "poly eth*") N/2 ("FACTOR viii" OR "F viii" or fviii OR recFVIII Or rFVIII OR "factor 8" or f8 or rahpfm or rahf or "antihemophilic factor*" or "antihemophilic factor*" or "anti haemophilic factor*" or "anti hemophilic factor*" or "recombinant ahf" OR "recombinant factor viii" OR "recombinant f viii" OR "recombinant fviii" OR "recombinant factor 8" OR "recombinant f8"))	57
4	S3 OR S2 OR S1	153°
5	("Hemophilia A" OR "Haemophilia A") OR (EMB.EXACT("hemophilia A")) OR (MESH.EXACT("Hemophilia A")) OR (("factor viii" OR FVIII OR "F VIII" or F8 or "Factor 8" OR "antihemophilic factor" OR ahf) N/1 (deficient or deficiency))	43908*
6	S5 AND S4	105°

* Duplicates are removed from the search, but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

TABLE A3: CENTRAL SEARCH, ADYNOVI®

Search terms	Hits
((MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees) OR ("Hemophilia A" or "Haemophilia A" or "Factor VIII deficiency" or "FVIII deficiency")) AND (adynovate OR adynovi OR bax855 OR "bax 855" OR shp660 OR "shp 660" OR "rurioctocog alfa pegol" OR "rurioctocog pegol" OR "rurioctocog alpha pegol" OR "PEGylated rFVIII" OR "PEG-rFVIII" OR "Pegylated form of rFVIII" OR "Pegylated recombinant Factor VIII" OR "Antihemophilic factor recombinant pegylated" OR "Pegylated recombinant antihemophilic factor")	16

TABLE A4: PROQUEST SEARCH, ELOCTA®

#	Search terms	Hits
1	(Ti,ab,su,subst(Elocta* OR "efraloctocog alfa" OR "efraloctocog alpha" OR "Efmoroctocog alpha" OR "Efmoroctocog alfa" OR Elocta te* OR BIIB031 OR BIIB-031 OR rFVIII Fc OR fc-rfviii OR rFVIII-Fc OR "recombinant Factor VIII Fc" OR "recombinant factor VIII Fc" OR "recombinant FVIII Fc" OR "recombinant FVIII Fc" OR "Recombinant FVIII Fc" OR "recombinant monomeric Factor VIII Fc" OR "recombinant monomeric factor VIII Fc" OR "recombinant monomeric FVIII Fc" OR "recombinant monomeric FVIII Fc" OR "Fc-fusion recombinant factor VIII" OR "Fc-fusion recombinant fviii" OR	345

	"Fc-fusion rFVIII" OR "Fc-fusion rF8" OR "fc-fusion recombinant f8")	
2	((rFVIII OR "recombinant fviii" OR "recombinant factor VIII" OR "recombinant fviii factor" OR "recombinant factor 8" OR rf8 or recombinant f8" OR "recombinant monomeric fviii" OR rmf8 or "recombinant monomeric f8") N/1 ("Fc"))	194
3	((((FVIII OR "factor VIII" OR "fviii factor" OR "factor 8" OR f8) N/1 ("Fusion")) N/1 ("fc")) OR (((FVIII OR "factor VIII" OR "fviii factor" OR "factor 8" OR f8) N/1 ("Fc")) N/1 ("fusion")))	209
4	(Subst("Fc-factor VIII" OR "Factor VIII-Fc"))	33
5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	275°
6	("Hemophilia A" OR "Haemophilia A") OR (EMB.EXACT("hemophilia A")) OR (MESH.EXACT("Hemophilia A")) OR (("factor viii" OR FVIII OR "F VIII" or F8 or "Factor 8" OR "antihemophilic factor" OR ahf) N/1 (deficient or deficiency))	43908*
7	S6 AND S5	235°

* Duplicates are removed from the search, but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

TABLE A5: CENTRAL SEARCH. ELOCTA®

Search terms	Hits
((MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees) OR ("Hemophilia A" or "Haemophilia A" or "Factor VIII deficiency" or "FVIII deficiency")) AND (Elocta OR "efraloctocog alfa" OR "efraloctocog alpha" OR "Efmoroctocog alpha" OR "Efmoroctocog alfa" OR Eloctate OR BIIB031 OR BIIB-031 OR rFVIII Fc OR "fc-rfviii" OR "rFVIII-Fc" OR "Fc-factor VIII" OR "Factor VIII-Fc" OR "recombinant Factor VIII Fc" OR "recombinant factor VIII Fc" OR "recombinant FVIII Fc" OR "recombinant FVIII Fc" OR "Recombinant FVIII Fc" OR "recombinant monomeric Factor VIII Fc" OR "recombinant monomeric factor VIII Fc" OR "recombinant monomeric FVIII Fc" OR "recombinant monomeric FVIII Fc" OR "Fc-fusion recombinant factor VIII" OR "Fc-fusion recombinant fviii" OR "Fc-fusion rFVIII" OR "Fc-fusion rF8" OR "fc-fusion recombinant f8")	11

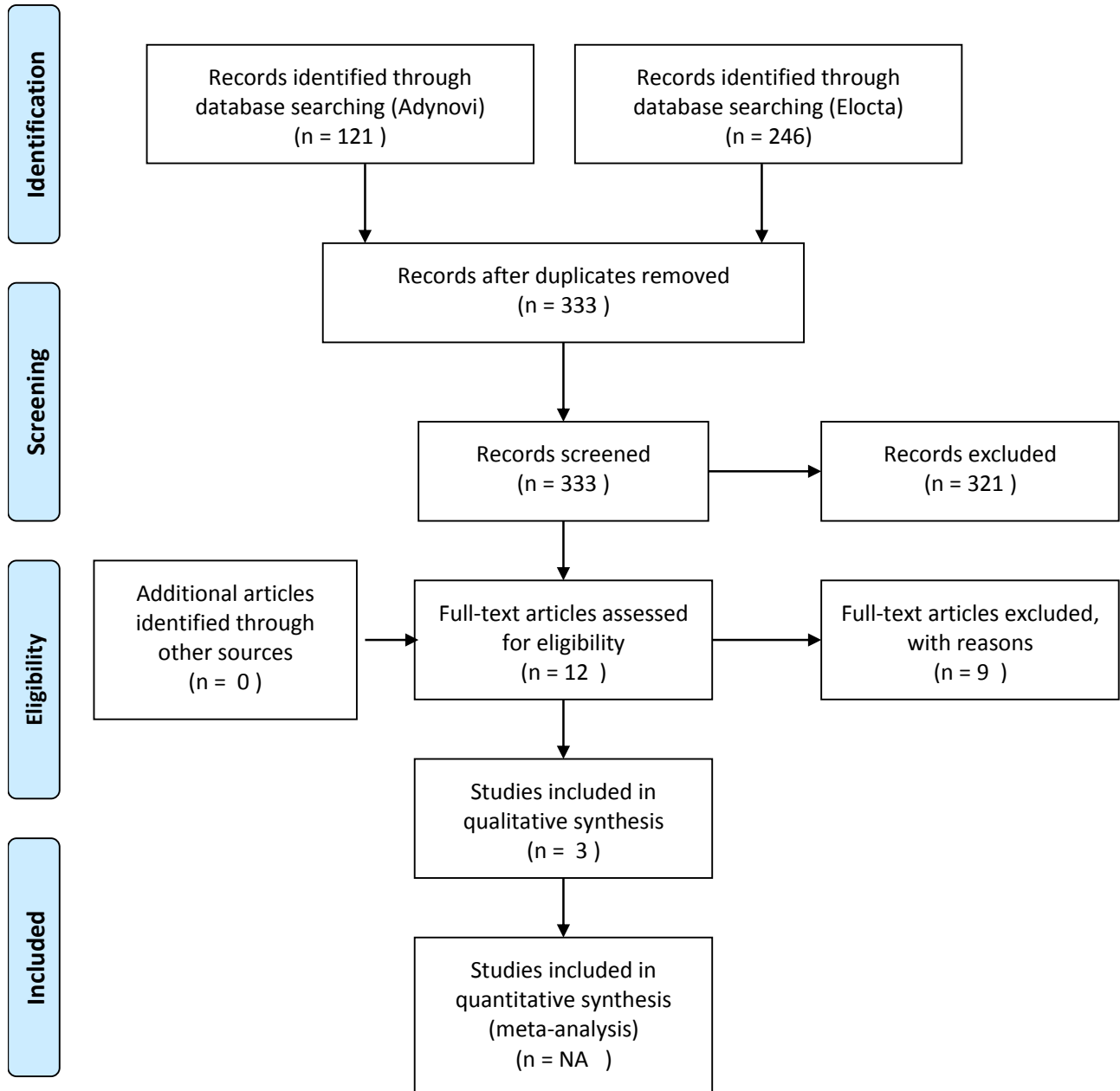
The PRISMA flow of literature diagram is shown below in Figure A1. 9 of the retrieved full-text was excluded from the search. These are listed in Table A6 together with the reasons for exclusion. The clinical trials publications are summarized below in Table A7

TABLE A6: REASON FOR EXCLUSION OF RETRIEVED FULL-TEXT PUBLICATIONS

Reference	Reason for exclusion
Mancuso, M. E. and E. Santagostino (2017). "Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates." <i>Journal of Clinical Medicine</i> 6(4).	Systematic review. Reference list used for checking of own search, but publication not included in the SLR
Driessler, F., M. Miguelino, G. Pierce, R. Peters and J. Sommer (2017) "Evaluation of recombinant factor VIII Fc (Eloctate) activity by thromboelastometry in a multicenter phase 3 clinical trial and correlation with bleeding phenotype." <i>Blood coagulation & fibrinolysis</i> 28, 540-550	Not reporting on relevant outcomes
Nolan, B., J. Mahlangu, D. Perry, G. Young, R. Liesner, B. Konkle, S. Rangarajan, S. Brown, H. Hanabusa, K. J. Pasi, I. Pabinger, S. Jackson, L. M. Cristiano, X. Li, G. F. Pierce and G. Allen (2016). "Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A." <i>Haemophilia</i> 22(1): 72-80.	Reporting on ELOCTA® outcomes on a longer time horizon than available for ADYNOVI®.

<p>Oldenburg, J., R. Kulkarni, A. Srivastava, J. N. Mahlangu, V. S. Blanchette, E. Tsao, B. Winding, J. Dumont and N. Jain (2018). "Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein." <u>Haemophilia</u> 24(1): 77-84.</p>	<p>Not reporting on relevant outcomes</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). "Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients." <u>Blood</u> 119(13): 3031-3037.</p>	<p>PK-results from A-LONG. Partly based on simulation analysis. Not reporting on relevant outcomes.</p>
<p>Quon, D. V., R. Klamroth, R. Kulkarni, A. D. Shapiro, R. I. Baker, G. Castaman, B. A. Kerlin, E. Tsao and G. Allen (2017). "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." <u>Haemophilia</u> 23(1): e39-e42.</p>	<p>A post-hoc study of bleeding rate in A-LONG and QoL. Results reported in sub-group not consistent with the Medicine Council protocol</p>
<p>Shapiro, A., M. Ragni, R. Kulkarni, J. Oldenburg, 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) "Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels." <u>Journal of thrombosis and haemostasis : JTH</u> 12, 1788-1800</p>	<p>Reporting on post-hoc subgroups not consistent with the Medicine Council protocol.</p>
<p>Shapiro, A. D., J. N. Mahlangu, D. Perry, J. Pasi, D. V. Quon, P. Chowdary, E. Tsao, S. Li, A. Innes, G. F. Pierce and G. A. Allen (2017). "Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A." <u>Haemophilia</u> 23(3): 392-399.</p>	<p>Not reporting on relevant outcomes</p>
<p>von Mackensen, S., A. Eldar-Lissai, P. Auguste, S. Krishnan, R. von Maltzahn, R. Yu and K. W. Wyrwich (2017). "Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials." <u>Haemophilia</u> 23(3): 383-391.</p>	<p>Not reporting on relevant outcomes</p>

FIGURE A1: PRISMA DIAGRAM FOR SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW.



Main characteristics of included studies

Study characteristics

TABLE A7: MAIN STUDY CHARACTERISTICS

Trial name	A-LONG Study
NCT number	NCT01181128
Objective	Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a recombinant FVIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for prophylaxis, treatment of acute bleeding, and perioperative hemostatic control in previously treated patients with severe hemophilia A
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A, Mahlangu et al. Blood 2014[3] 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 22(6):866-72. 2016[11] Additional publications not included in the review [16-23]
Study type and design	Phase 3, multi-center, open label study. Participants are assigned to one of three treatment regimens: 1) a tailored prophylaxis regimen, 2) a weekly dosing regimen, or 3) an on-demand regimen.
Follow-up time	Study termination occurred after completion of the specified pharmacokinetic assessments and achievement of the prespecified rFVIII Fc exposure required to ensure acceptable inhibitor detection
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Main Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Male, ≥12 years of age with weight at least 40 kg Diagnosed with severe hemophilia A, defined as <1 IU/dL (<1%) endogenous Factor VIII History of at least 150 documented prior exposure days to any Factor VIII product Platelet count ≥100,000 cells/μL <p>Main Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> History of Factor VIII inhibitors Kidney and liver dysfunction Diagnosed with other coagulation disorder(s) in addition to hemophilia A Prior history of hypersensitivity or anaphylaxis associated with any FVIII or IV immunoglobulin administration
Intervention	<p>The study enrolled 165 subjects into 1 of 3 treatment arms:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 Arm 2 –weekly prophylaxis of 65 IU/kg, n = 24 Arm 3 –episodic (on-demand) treatment as needed for bleeding episodes; 10-50 IU/kg, depending on bleeding severity, n = 23
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 (%)</p>

- White **107 (64.8)**
- Asian **43 (26.1)**
- Black **10 (6.1)**
- Other **5 (3.0)**

Pre-study FVIII regimen, n (%)

- Prophylaxis **87 (52.7)**
- Episodic **78 (47.3)**

1 or more target joint, n (%)

- Prior prophylaxis **47 (28.5)**
- Prior episodic **66 (40.0)**

Hepatitis C virus antibody positive, n (%) **82 (49.7)**

Primary and secondary endpoints

Primary outcomes measures

- Incidence Rate of FVIII Inhibitor Development
- Safety
- Annualized Bleeding Rate
- Comparison of Annualized Bleeding Rates: Arm 1 Versus Arm 3
- PK parameters

Secondary endpoints

- Comparison of Annualized Bleeding Rates: Arm 2 Versus Arm 3
- Annualized rFVIIIc Consumption Per Participant
- Participant Assessment of Response to Injections to Treat a Bleeding Episode
- Investigator's Assessment of Participants' Bleeding Response to rFVIIIc Injection
- Annualized Bleeding Rate by Location of Bleed
- Annualized Joint Bleeding Rate (Spontaneous and Traumatic)
- Number of Days From Last Treatment Injection to a New Bleeding Episode
- Number of Injections Required for Resolution of a Bleeding Episode
- Number of Injections Required for Resolution of a Bleeding Episode by Location of Bleed
- Total Dose Per Injection Required for Resolution of a Bleeding Episode by Location of Bleed
- Volume at Steady State (V_{ss}; One-stage Clotting Assay)
- Time to 1% and 3% FVIII Activity
- PK parameters
- Hemophilia-Specific Quality of Life
- Investigators'/Surgeons' Assessment of Participants' Response to rFVIIIc for Major Surgery
- Number of Injections Required to Maintain Hemostasis During Major Surgery
- Dose Per Injection and Total Dose Required to Maintain Hemostasis During Major Surgery
- Estimated Total Blood Loss During Major Surgery
- Number of Transfusions Required Per Surgery

Method of analysis

Efficacy analyses were performed on data from all subjects who received ≥ 1 dose of rFVIIIc. Safety analyses were conducted on data from subjects who received ≥ 1 dose of either rFVIII or rFVIIIc. 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. 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. 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 $\geq 6.8\%$ using an exact Clopper-Pearson 2-sided CI. 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).

Subgroup analyses	<p>In arm 1 (individualized prophylaxis), ABR descriptive statistics (box-whiskers graph) were established for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pre-study regime (prophylaxis, on-demand) • # bleeding events during past 12 months pre-study (<12; 12-20; 21-50; >50) • Age (12-17; 18-65) • # target joints (none present; ≤ 2; >2)
--------------------------	---

Trial name	PROLONG-ATE Study
NCT number	NCT01736475
Objective	Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A
Publications – title, author, journal, year	Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A, Konkle et al. Blood 2015
Study type and design	Phase 2/3, multi-center, open label 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 represents 6 months exposure to BAX855
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Main Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participant and/or legal representative has/have voluntarily provided signed informed consent • Participant is 12 to 65 years old at the time of screening • Participant is male with severe hemophilia A (Factor VIII (FVIII) clotting activity < 1%) as confirmed by central laboratory at screening after the appropriate washout period or a documented FVIII clotting activity <1% • Participant has been previously treated with plasma-derived FVIII concentrates or recombinant FVIII for ≥ 150 documented exposure days (EDs) • Participant is currently receiving prophylaxis or on-demand therapy with FVIII • Participant is willing and able to comply with the requirements of the protocol <p>Main Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participant has detectable FVIII inhibitory antibodies (≥ 0.6 Bethesda Units (BU) using the Nijmegen modification of the Bethesda assay) as confirmed by central laboratory at screening

	<ul style="list-style-type: none"> Participant has history of FVIII inhibitory antibodies (≥ 0.4 BU using the Nijmegen modification of the Bethesda assay or ≥ 0.6 BU using the Bethesda assay) at any time prior to screening Participant has been diagnosed with an inherited or acquired hemostatic defect other than hemophilia A (eg, qualitative platelet defect or von Willebrand's disease).
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> The prophylactic treatment regimen of a 45 +/- 5 IU/kg twice-weekly dose was designed to ensure that a majority of subjects maintained FVIII levels above 1% at all times, n=120 On-demand therapy with BAX 855 at a dose of 10 to 60 +/- 5 IU/kg occurred for 6 months +/- 2 weeks, n=17
Baseline characteristics	<p>Pivotal study all patients:</p> <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 (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> White 103 (75.2) Asian 33 (24.1) Black/African American 1 (0.7) <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><u>The primary endpoint</u> was annualized bleeding rate (ABR). 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> <p><u>Secondary endpoints</u> were</p> <ul style="list-style-type: none"> Rate of success of BAX 855 for Treatment of Bleeding Episodes Average Number of BAX 855 Infusions Needed for the Treatment of Bleeding Episodes, Number of Participants With $\leq 1, 2, 3, 4, 5, 6,$ or >6 Month Time Intervals Between Bleeding Episodes or no Bleeding Episodes Weight-adjusted Consumption of BAX 855 Safety patient reported outcomes (PRO) and Quality of Life (QoL), pharmacokinetics Change in Vital Signs From Screening Changes in Clinical Chemistry Laboratory Assessments From Screening Changes in Hematology Laboratory Assessments From Screening Changes in Lipid Panel Assessments From Screening.
Method of analysis	<p>Outcome analyses was performed on the full analysis set (FAS), which included all subjects assigned to treatment, and the per protocol analysis set (PPAS). Power calculations for the analyses of the primary outcome and key secondary outcome measures were performed by Monte Carlo simulations. Descriptive statistical analyses were presented for bleeding episodes, PK parameters, and safety. PK parameters were also analyzed for correlations with ABR and VWF:Ag concentrations, using Spearman's rank correlation coefficients. Statistical analysis of the proportion of subjects developing inhibitory antibodies to FVIII was conducted using the Clopper Pearson technique. Changes from baseline to end of treatment in the QoL and PRO assessments were estimated using the Hodges-Lehmann estimator and were compared between prophylaxis and on-demand treatment in a hierarchical testing scheme.</p> <p>For the primary outcome measure, prophylaxis was considered successful if the</p>

	upper limit of the 95% confidence interval (CI) for the ratio between treatment means did not exceed 0.5 (corresponding to a 50% reduction of the mean ABR compared with on-demand treatment). A negative binomial model accounting for prophylaxis vs on-demand, presence or absence of target joints at screening, and age at screening as fixed effects and the duration of the observation period as an offset was used.
Subgroup analyses	Not applicable
Trial name	261101
NCT number	NCT01599819
Objective	to assess the tolerability and safety after single dose treatments of BAX 855 in previously treated patients (PTPs) with severe hemophilia A, to determine the pharmacokinetic (PK) parameters of BAX 855 compared in crossover with ADVATE, and to evaluate the impact of anti-polyethylene glycol (PEG) antibodies on PK parameters.
Publications – title, author, journal, year	Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A, Konkle et al. Blood 2015
Study type and design	A phase 1, prospective, open label, cross-over, dose-escalation study evaluated safety and PK-profile of single doses of BAX855 compared with single doses of Advate at 2 doses. In the 30±3 IU/kg group, subjects were infused with Advate with collection of 7 post-infusion blood samples for FVIII measurement during a 48-hour period. After a 72-hour washout period, the same dose of BAX855 was administered with the collection of 14 post-infusion blood samples for FVIII measurement during a 168-hour period. After review of the data and approval by the Data Monitoring Committee, the 60 ± 6 IU/kg group underwent the same evaluations.
Follow-up time	PK parameters were collected 168 hours after each BAX855 infusion. Safety was observed for 4 weeks following infusion
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The subject is male and is 18 to 65 years of age at the time of screening • The subject has severe hemophilia A (factor VIII level < 1%) • The subject was previously treated with plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrates or recombinant FVIII for at least 150 exposure days (EDs) <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The subject has a detectable FVIII inhibitor at screening, with a titer ≥ 0.6 BU • The subject has a documented history of FVIII inhibitors with a titer ≥ 0.4 BU at any time prior to screening • The subject has a known hypersensitivity towards mouse or hamster proteins or to polyethylene glycol (PEG).
Intervention	<p>ADVATE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 PK infusion of ADVATE (low dose in Cohort 1, high dose in Cohort 2) <p>PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX855)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 PK infusion of BAX 855 (low dose in Cohort 1, high dose in Cohort 2)
Baseline characteristics	<p>Age, years, median (min, max) 29 (18, 60)</p> <p>Weight, kg, median (min, max) 82.6 (52.5, 128.0)</p> <p>Race, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • White 16 (84.2)

	<ul style="list-style-type: none"> Asian 2 (10.5) Black/African American 0 (0.0)
Primary and secondary endpoints	<p><u>The primary endpoint</u> Serious and non-serious AEs</p> <p><u>Secondary endpoints</u> were</p> <ul style="list-style-type: none"> PK parameters as assessed by the 1-stage clotting assay and the chromogenic assay
Method of analysis	<p>The number and proportion of subjects experiencing SAEs and nonserious AEs from the first treatment up to 4 weeks \pm4days after infusion of BAX855 were summarized. All nonserious AEs that occurred during or after treatment were presented descriptively. In a post hoc analysis, Spearman’s rank correlation test was performed to evaluate the correlation between the T1/2 and the clearance of FVIII and von Willebrand factor (VWF). In both studies, PK parameters were calculated by the noncompartmental analysis module of Phoenix WinNonlin V6.2.1 (Pharsight Corporation, Cary, NC).</p>
Subgroup analyses	Not applicable

Results per study

Results per study (one for intervention and one for comparator) is reported in section 6.1.3 in the main document

Results per PICO (clinical question)

Results per study (one for intervention and one for comparator) are reported in section 6.1.3 in the main document. Synthesis of results per PICO not applicable.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A

Handelsnavn	Adynovi
Generisk navn	rurioctocog alfa pegol
Firma	Shire/Baxalta
ATC-kode	B02BD02
Virkningsmekanisme	Faktor VIII med forlænget halveringstid
Administration/dosis	Profylakse med infusion af 40-50 IE/kg to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage.
EMA Indikation	Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på profylakse med standard rekombinant Faktor VIII eller hvor der er vanskelig veneadgang.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se s. 11)	7. marts 2018 8. marts 2018 15806 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Rurioctocog alfa pegol.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvad er den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol sammenlignet med efmoroctocog alfa? .	5
3.2	Valg af effektmål.....	5
3.2.1	Kritiske effektmål.....	6
3.2.2	Vigtige effektmål	7
3.2.3	Mindre vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling/analyse.....	9
6	Andre overvejelser	10
7	Referencer	10
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	11
	Bilag 1 Tabeloversigter over aktuelt markedsførte rFVIII-produkter med forlænget halveringstid i Danmark til behandling af hæmofili A.	12

Forkortelser

CI:	95 % Konfidensinterval
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	Hemophilia-Specific Quality of Life Index
kDa:	Kilo Dalton
PEG:	Polyethylenglycol
PTP:	<i>Previously treated patients (over 50 behandlingsdage)</i>
PUP:	<i>Previously untreated patients</i>
rFVIII:	Rekombinant fremstillet koagulationsfaktor VIII
SD:	Standardafvigelse
SF-36:	Short Form-36

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) med henblik på ibrugtagning som mulig standardbehandling til 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 til den komparative analyse.

Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende rurioctocog alfa pegol modtaget den 22. januar 2018. Ansøger har forhåndstilkendegivet, at rurioctocog alfa pegol har "ingen klinisk merværdi" ift. efmoroctocog alfa (Elocta), og har ønsket, at lægemidlet bliver vurderet i Medicinrådet i en hurtig proces.

Protokollen danner grundlaget for vurderingen af den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol sammenlignet med efmoroctocog alfa. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en sammenlignende analyse mellem rurioctocog alfa pegol og den valgte komparator (efmoroctocog alfa) af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Ved indsendelse af den endelige ansøgning skal Medicinrådets ansøgningskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside, anvendes.

2 Baggrund

Hæmofili A er medfødt mangel på koagulationsfaktor VIII (FVIII). 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 [1,2].

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

2.1 Nuværende behandling

Hæmofili A behandles med et rekombinant faktor VIII-produkt (rFVIII) iht. til den gældende RADS-behandlingsvejledning fra november 2016 og lægemiddelrekommandation opdateret i februar 2018 [1,3].

Specifikt for gruppen af patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på et 1. valgs præparat eller har vanskelig veneadgang, kan man overveje skift til efmoroctocog alfa (Elocta), som er et rFVIII med forlænget halveringstid (ca. 19 timer vs. 8-15 timer for andre rFVIII-præparater).

Man kan dosere efmoroctocog alfa hver 3-5. dag i stedet for som ved standard rFVIII-præparater hver 2-3. dag. Alternativt kan man fastholde dosis og intervaller og opnå en højere dalværdi [1,3].

2.2 Rurioctocog alfa pegol

Rurioctocog alfa pegol er et rFVIII-præparat med forlænget halveringstid. Præparatet er videreudviklet fra det aktive stof octocog alfa i præparatet Advate, hvor man har konjugeret molekylet til polyethylenglycol (PEG). Pegyleringen medfører en forlænget halveringstid.

Den godkendte indikation for rurioctocog alfa pegol er behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Profylaksedosis er ifølge produktresuméet behandling med infusion af 40-50 IE/kg to gange ugentligt i intervaller på 3-4 dage.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Hvad er den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol sammenlignet med efmoctocog alfa?

Population

Patienter (>12 år) med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et 1. valgs rFVIII eller patienter, hvor der er vanskelig veneadgang (skift på lægefaglig indikation) jf. RADS anbefaling for rFVIII-præparater med forlænget halveringstid [1] samt ansøgers tilkendegivelse i den foreløbige ansøgning for rurioctocog alfa pegol.

Intervention

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) 40 IE/kg 2 gange ugentligt (svarende til 80 IE/kg per uge).

Komparator

Efmoctocog alfa (Elocta) 50 IE/kg hver 5. dag (svarende 70 IE/uge).

På baggrund af de godkendte produktresuméer (se tidligere) har fagudvalget valgt at sammenligne den lavest mulige dosis af rurioctocog alfa pegol (40 IE/kg 2 gange ugentlig) med den lavest mulige dosis af efmoctocog alfa (50 IE/kg hver 5. dag).

3.2 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).

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	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Antal patienter med højtiret inhibitor	2 hændelser per 100 patienter per år
Tromboemboli	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Antal hændelser	2 hændelser per år per 100 patienter
Livskvalitet	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	SF-36 HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL*	0,5 SD
Dalværdi (trough value)	Vigtig	<i>Surrogatmål for ABR. Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	KIE/L eller procent	95 % CI nedre grænse for gennemsnitlige dalværdi skal være over 5 % (0,05 KIE/L) #
* Hemophilia-Specific Quality of Life Index # Her er der ikke tale om en forskel, men at lægemidlet opnår en tærskelværdi.				

Den samlede kliniske merværdi baseres på en tidshorisont på min. 6 måneder. Ved sammenligningen af effekten mellem intervention og komparator skal der tages hensyn til evt. forskelle i studierne varighed.

3.2.1 Kritiske effektmål

Blødningsrate (median ABR)

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili er forebyggelse af både livstruende blødninger og gentagne ledblødninger med deraf følgende ledsader og senere invaliditet ved at sikre et konstant faktorniveau i blodet. Ledskade (hæmofiliartropati) som følge af gentagne ledblødninger udvikles over årtier og er derfor ikke et realistisk effektmål i prospektive kliniske studier. I stedet opgør studierne den mediane ABR, som reflekterer det samlede antal blødninger pr. år herunder både spontane blødninger, ledblødninger og livstruende blødninger. ABR accepteres af EMA som et surrogatmål for effekten af profylaktisk behandling, men rapporteringen, som i praksis foretages af patienten, kan være forbundet med en vis usikkerhed. Fagudvalget finder, at en forskel i median ABR på 3 er klinisk relevant. Fagudvalget finder, at ABR skal vurderes på basis af den mediane ABR og ikke den gennemsnitlige ABR, da enkelte patienter med en meget høj ABR vil have stor indflydelse på den gennemsnitlige værdi. ABR opgøres som det samlede antal blødninger.

Inhibitor

Forekomsten af inhibitor reflekterer udvikling af antistoffer mod behandlingen. Ved højtiret inhibitor er faktorproduktet uvirksomt, hvorfor risiko for udvikling af ledskade og invaliditet pga. gentagne ledblødninger er stor. Dertil kommer 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 ekskluderet, og man kan derfor ikke udelukke forekomsten af inhibitor hos patienter, som skifter til rurioctocog alfa pegol. Da der er

tale om studier med en meget lille population, hvor patienter med høj risiko for inhibitor på forhånd var ekskluderet, finder fagudvalget, at fund af ét tilfælde i et studie vil vække bekymring, men kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk. På denne baggrund er den mindste kliniske relevante forskel to tilfælde per år per 100 patienter.

3.2.2 Vigtige effektmål

Tromboemboli

rFVIII er sjældent forbundet med tromboemboliske episoder. Fagudvalget finder derfor, at fund af to tilfælde per år per 100 patienter i den samlede patientgruppe uden kardiovaskulære risikofaktorer vil blive vurderet klinisk relevant.

Livskvalitet

Til måling af livskvalitet hos hæmofilpatienter anvendes forskellige redskaber i de forskellige kliniske studier. I studieregistreringerne for rurioctocog alfa pegol og efmorococog alfa er følgende to redskaber hhv. indberettet:

- Short Form-36 (SF-36), som er et generisk spørgeskema til at undersøge patienternes opfattelse af helbred og livskvalitet. Spørgeskemaet er inddelt i otte skalaer, hvor den ene halvdel samles i en score for generelt fysisk helbred og den anden halvdel i en score for generelt psykisk helbred. Patientens score måles på en skala fra 0 (bedst tænkelige helbred) til 100 (værest tænkelige helbred).
- HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL, som er et sygdomsspecifikt spørgeskema udviklet i to versioner henholdsvis til børn/unge (4-16 år) og til voksne (+17 år). Det omfatter bl.a. spørgsmål om fysisk helbred, generelt velbefindende, forhold til familie og venner, sport, behandling mv. Patientens score måles på en skala fra 0 (bedst tænkelige helbred) til 100 (værest 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.

Dalværdi

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

Dalværdi vurderes som niveauer af faktor VIII-aktivitet (KIE/L) målt umiddelbart inden næste dosis (7-10 dage efter dosering) ved steady state. Dalværdi angives som middelniveauet af målingerne. Hos den almindelige patient tilstræber man at holde plasmafaktorniveauet i området over 1 %.

Der kan dog være patienter, som er i højere risiko for blødning, og hvor man derfor ønsker en højere dalværdi (5 %).

Fagudvalget finder, at en 5 % tærskelværdi på dalværdien defineret ved, at den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet skal være > 5 %, er klinisk relevant hos patienter med behov for en høj dalværdi.

Betydningen af en højere dalværdi end 5 % ved langtidsbehandling er ukendt.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Langtidsbivirkninger af polyethylenglycol (PEG)

Fagudvalget har diskuteret risikoen for langtidsbivirkninger af PEG. Bekymringen skyldes blandt andet, at metaboliseringsvejen for PEG ikke er klarlagt, og der ikke er erfaring med livslang eksponering. EMA har godkendt anvendelse af ruriococog alfa pegol med 20 kDa PEG per dosis til patienter fra 12 år og opefter, og fagudvalget følger denne indikation.

4 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
Adynovi, ruriococog alfa pegol BAX855	Hemophilia A Haemophilia A
Elocta efmorococog alfa	

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 (RCT og ikke-RCT), 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.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant 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 gives 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 tilgængelig 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 på 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 risiko reduktion = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et 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 standardafvigelse 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 syntesemethode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 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 rurioctocog 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 (spritswap, kanyler, plaster).

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

7 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
3. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommendation 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.

8 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.

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
Anne-Mette Hvas Professor, Overlæge – fra 7.3.2018	Region Midtjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Peter Kampmann Overlæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
2 patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig), Madina Saidj (sundhedsvidenskabelig konsulent), Ilse Linde (koordinator), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder).

Bilag 1

Tabeloversigter over aktuelt markedsførte rFVIII-produkter med forlænget halveringstid i Danmark til behandling af hæmofili A.

Tabel 1: Oversigt over fremstillingsdetaljer (bilag i RADS-vejledning [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
Rekombinante FVIII-præparater									
B02BD02	Elocta	Eftrenonacog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-
	Adynovi	Rurioctocog alfa pegol							

Forkortelser: HEK (Human Embryonic Kidney)

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

ATC		Styrke						Holdbarhed		
		250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	3000 IE	I køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
Faktor IX										
B02BD02	Elocta	x	x	x	x	x	x	36 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤30°C	6 timer ≤30°C
	Adynovi									

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

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

Tabel 3: Analysemetoder til potensbestemmelse (tabel 9.2 i RADS-vejledning [1]).

Produkt	Indholdsstof	FIX potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Adynovi	Rurioctocog alfa pegol		