

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 efmorocog 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

Efmorocog 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 efmorocog 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 ledskader 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 syntesemetode (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		