

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen af klinisk merværdi

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

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 14. maj 2019

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

3 Forkortelser

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

4 Formål

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

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

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

5 Baggrund

Hæmofili A

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

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

Nuværende behandling

Hæmofili A behandles med et FVIII-præparat iht. til den gældende RADS-behandlingsvejledning fra november 2016 [1] og Medicinrådets lægemiddelrekommandation opdateret i februar 2018 [3]. Hos patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger¹ på et 1. valgs præparat eller har vanskelig veneadgang, anbefaler RADS, at man kan overveje skift til EHL-præparatet emnorocog alfa (Elocta), der har en længere halveringstid (ca. 19 timer vs. 8-15 timer for standard FVIII-præparaterne) [1,3]. Medicinrådet har i 2018 anbefalet, at EHL-præparatet ruriocog alfa pegol (Adynovi) også kan anvendes til denne patientgruppe. Begge vil indgå som komparatorer i vurderingen af det nye lægemiddel, damoctocog alfa pegol.

Der er to fordele ved EHL-præparater. Den ene fordel er, at patienterne kan opnå samme blødningsdækning med færre infusioner (fx 2 i stedet for 3 infusioner om ugen). Den anden fordel er, at patienterne kan opnå en højere dalværdi² og dermed bedre blødningsdækning, hvis man fastholder det samme antal infusioner som for standard FVIII-præparatet. En højere dalværdi kan være nødvendig, hvis patienten har mange blødninger [1,3].

¹ Dvs. blødning, som opstår på trods af, at patienten er i profylakse.

² Dvs. plasmakoncentrationen af FVIII på tidspunktet før næste dosis.

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

Profylaksedosis

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

Tabel 1: Profylaksedosis iht. produktresumé

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

6 Metode

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

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

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

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

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

7 Litteratursøgning

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

Tabel 2: Oversigt over publicerede data

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

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

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

8 Databehandling

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

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

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion

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

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Damoctocog alfa pegol

PROTECT-VIII var et ublindt delvist randomiseret studie med fire behandlingsarme. Inden randomiseringen gennemførte 114 patienter en 10-ugers indledende behandlingsfase med damoctocog alfa pegol 25 IE/kg to gange om ugen. 97 patienter med 0-1 blødninger i denne fase blev selekteret til den randomiserede del af studiet. 13 patienter med 2 eller flere blødninger blev ekskluderet og fulgt i en separat behandlingsarm. De sidste 4 patienter udgik af studiet.

86³ af de 97 patienter med 0-1 blødning blev randomiseret 1:1 til behandling med damoctocog alfa pegol 45-60 IE/kg hver 5. dag eller 60 IE/kg hver 7. dag. I sidstnævnte gruppe overgik 25 % af patienterne til et dosisregime med et kortere dosisinterval pga. utilstrækkelig blødningskontrol ved ugentlig dosering.

Det primære effektmål var årlig blødningsrate (ABR). Sekundære effektmål af relevans for vurderingen var inhibitor (neutraliserende antistoffer, som gør FVIII-præparater uvirksomme), livskvalitet og forbrug af faktorpræparat (IE/kg per infusion og per år) [4].

Rurioctocog alfa pegol

PROLONG-ATE var et ikke-randomiseret ublindt studie, hvor 121 patienter blev allokeret til profylakse med rurioctocog alfa pegol. Det primære effektmål var ABR. Sekundære effektmål af relevans var bivirkninger og livskvalitet [5].

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

Efmoroctocog alfa

A-LONG var et ublindet studie, hvor patienter blev allokeret til efmoroctocog alfa som enten individuel profylakse hver 3.-5. dag (n = 118) eller randomiseret til fast profylakse én gang ugentlig (65 IE/kg) (n = 25) eller behandling ved behov (on-demand). De primære endepunkter var forskel i ABR ift. on-demandbehandling, FVIII-aktivitet, inhibitor samt uønskede hændelser [6].

Relevante data for sammenligninger af effekt

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

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

Tabel 3: Studiekarakteristika

	Damoctocog alfa pegol (Jivi)	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Efmoroctocog alfa (Elocta)
Studie	PROTECT-VIII [4]	PROLONG-ATE [5]	A-LONG [6]
Design	Delvist randomiseret	Ukontrolleret	Delvist randomiseret
Studielande	Belgien, Canada, Colombia, Danmark, Frankrig, Holland, Israel, Italien, Japan, Norge, Polen, Singapore, Sydkorea, Taiwan, Tyskland, Tyrkiet, UK, USA, Østrig	Australien, Bulgarien, England, Holland, Israel, Japan, Litauen, Malaysia, Polen, Rumænien, Spanien, Tjekkiet, Tyskland, Schweiz, Sverige, Sydkorea, Taiwan, Ukraine, USA, Østrig	Australien, Belgien, Brasilien, Canada, England, Frankrig, Hong Kong, Indien, Israel, Italien, Japan, New Zealand, Schweiz, Spanien, Sydafrika, Sverige, Tyskland, USA, Østrig
Opfølgningstid	36 uger (10 + 26 uger)	6 mdr. eller min. 50 eksponeringsdage (svarer til min. 25 ugers profylakse)	Op til 67 uger
Planlagt dosering	45-60 IE/kg hver 5. dag ¹	45 ± 5 IE/kg 2 x ugentlig ²	25-65 IE/kg hver 3-5 dag ³
Median dosis	76 IE/kg per uge	87 IE/kg per uge	78 IE/kg per uge
Gennemsnitsdosis	70 IE/kg per uge	89 IE/kg per uge	86 IE/kg per uge

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

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

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

Population

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

Tabel 4: Patientkarakteristika

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

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

Forskelle mellem studierne

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

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

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

9.1.2 Resultater og vurdering

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

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

Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk)

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

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: ABR

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

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

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

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

Inhibitor (kritisk)

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

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

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

Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

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

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

Livskvalitet (vigtig)

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

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

10 Andre overvejelser

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

Patienter med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger

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

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

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

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

Patienter med vanskelig veneadgang

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

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

Ugentlig dosering med damoctocog alfa pegol

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

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

Ugentlig dosering med efmoroctocog alfa

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

Ugentlig dosering med rurioctocog alfa pegol

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

Konklusion vedr. patienter med vanskelig veneadgang

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

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

Sammenligningsdosis

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

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

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

Struktureret gennemgang af lægemiddelhåndterings- og fremstillingsmæssige forhold

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

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

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

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og evidensniveau

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

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

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

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

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

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

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

14 Referencer

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

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

16 Versionslog

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

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

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

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

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

Forkortelser: HEK (Human Embryonic Kidney).

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

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

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

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

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

Produkt	Indholdsstof	FVIII potensbestemt ved	Behov for produktspecifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Jivi	damoctocog alfa pegol	Kromogensubstrat analyse eller 1-trins-koagulationsanalyse med specifikke reagenser	Nej. Dog kan silica-baserede 1-trins-analyser (f.eks. APTT-SP, STA-PTT) underestimere faktor VIII-aktiviteten af Jivi i plasmaprøver. Nogle reagenser, såsom kaolin-baserede aktivatorer, kan give overestimering

Andre oplysninger om lægemidlet

Medfølgende utensilier

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

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

Pakningens størrelser

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

Infusionshastighed

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

Bilag 2: Cochrane Risk of Bias

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

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

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

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	In this multicenter, partially randomized open-label study there is no information on confounder and therefore there is a potential of risk of bias.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> High 	<p>The study is partially randomized, but not all patients that were eligible for the randomization were randomized, e.g. because some of the treatment groups were full, or patients with high bleeding tendencies in the run-in period were not eligible for the randomization. Those eligible for randomization were assigned groups based on the system generated by the sponsor.</p> <p>There is a risk of self-selection bias, as patients that were previously treated on-demand were able to choose the arm of study they entered to. It was possible to increase the dosage or change to more frequent dosing for patients with inadequate bleed control.</p> <p>As a result of these challenges with assigning patients to treatment groups, the risk of bias is judged high.</p>
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The interventions are clearly defined.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	There is a moderate risk of bias due to the challenging treatment-assignments, which influenced the intended interventions.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	A total of 134 patients were treated in the study, and there is data for 126 of them (94 %).
Measured outcomes		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Bleeding events and administered infusions were recorded by patients using an electronic patient diary, which could have introduced bias. The dose and number of infusions needed to treat bleeds was at the discretion of the investigator and patient.

FVIII activity	<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"> High 	The risk of bias is high due to the treatment arm “every 7 days, remained in arm” as this is reported in the study, but not prespecified in the protocol. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01580293).
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> High 	Moderate concern regarding potential confounding, deviations from the intended interventions and annual bleeding rate. High concern regarding the self-selection of participants into individual treatment arms and the selection of reported results. Overall risk of bias is judged high.

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

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

Bias	Risk of bias	Elaboration
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.