

Medicinrådets gennemgang  
af terapiområdet for **hæmofili B**  
- Evidensbaseret valg af faktor IX-præparater

## Medicinrådets anbefaling vedr. valg af faktor IX til hæmofili B

Behandlingsvejledningen omfatter valg af rekombinant faktor IX-præparat (rFIX) til tidligere behandlede patienter (PTP).

For nye patienter, som ikke tidligere har været behandlet med FIX (PUP), anbefaler Medicinrådet at anvende nonacog alfa (BeneFix), som er det eneste godkendte præparat til PUP.

Patienter, som ikke tidligere har været behandlet med rFIX (PUP):

- Anvend nonacog alfa (BeneFix), som er det eneste godkendte præparat til PUP.

### 1. Klinisk betydnende forskelle mellem rFIX anvendt som profylakse

**PTP i profylakse med et standard rFIX, hvor der IKKE er lægefaglig indikation\* for at skifte til et rFIX med forlænget halveringstid**

Anbefaling	Standard rFIX	Dosis (IE/kg)	Interval	Ugentlig dosis
Anvend	Nonacog alfa (BeneFix)	40 IE/kg	3,5 dage	80 IE/kg
	Nonacog gamma (Rixubis)	40 IE/kg	3,5 dage	80 IE/kg

\* Jf. kriterier for skift. Se i afsnit 6.2

**PTP i profylakse med standard rFIX, hvor der er lægefaglig indikation for at skifte til et rFIX med forlænget halveringstid**

Anbefaling	rFIX med forlænget halveringstid	Dosis (IE/kg)	Interval	Ugentlig dosis
Anvend	Albutrepenonacog alfa (Idelvion)	35 IE/kg	7 dage	35 IE/kg
	Eftrenonacog alfa (Alprolix)	50 IE/kg	7 dage	50 IE/kg
	Nonacog beta pegol (Refixia)*	40 IE/kg	7 dage	40 IE/kg

\* Kun børn og voksne > 12 år

**PTP i profylakse med standard rFIX eller rFIX med forlænget halveringstid, hvor der er lægefaglig indikation for at skifte til et rFIX med høj dalværdi**

Anbefaling	rFIX med høj dalværdi	Dosis (IE/kg)	Interval	Ugentlig dosis
Anvend	Albutrepenonacog alfa (Idelvion)	35 IE/kg	7 dage	35 IE/kg
	Nonacog beta pegol (Refixia)*	40 IE/kg	7 dage	40 IE/kg

\* Kun børn og voksne > 12 år

## Fra evidens til anbefaling

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>For det kritiske effektmål årlig blødningsrate (ABR), vurderer fagudvalget, at data viser tendens til lavere ABR ved profylakse med rFIX med forlænget halveringstid end med standard rFIX. Dette er i overensstemmelse med den kliniske erfaring. Dokumentationen er usikker, idet der ikke findes studier med en direkte sammenligning af præparaterne.</p> <p>Der er ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle i effekt indbyrdes mellem standard rFIX-præparaterne og indbyrdes mellem rFIX præparaterne med forlænget halveringstid, hvorfor disse ligestilles indbyrdes.</p> <p>For patienter med behov for høj dalværdi er der ikke dokumenteret klinisk relevant forskel i dalværdi imellem albutrepenonacog alfa (Idelvion) og nonacog beta pegol (Refixia).</p> <p>Tyngden af bivirkninger er meget lav for alle præparater, da der ikke er registreret forekomst af inhibitor mod faktorpræparatet, tromboemboli eller anafylaksi i nogle af studierne.</p> <p>Mht. livskvalitet ville fagudvalget, ud fra den kliniske erfaring, forvente en bedre livskvalitet ved færre infusioner med rFIX med forlænget halveringstid, men det understøttes ikke af de rapporterede data.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at det længere dosisinterval for rFIX med en forlænget halveringstid er en fordel hos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter med vanskelig veneadgang (herunder børn og unge), da lavere infusionshyppighed giver lavere risiko for komplikationer.</li> <li>• Patienter, som har vanskeligt ved at gennemføre sufficient profylakse med standard rFIX.</li> </ul>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække et præparat med forlænget halveringstid pga. lavere doseringshyppighed og lavere ABR.</p>
<b>Evidensens kvalitet</b>	<p>Meget lav.</p>
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Ressourceforbruget bliver udarbejdet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag. Fagudvalget vurderer, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på lægemidlet, er de samme for de præparater, som er indbyrdes ligestillet i det kliniske sammenligningsgrundlag.</p>

## 2. Skift af rFIX-præparat hos patienter i profylakse

### Medicinrådets anbefaling:

- Skift fra standard rFIX til et standard rFIX med lavere pris, såfremt besparelsen som minimum opvejer de behandlingsrelaterede omkostninger for patient og sygehus.
- Skift på lægefaglig indikation fra standard rFIX til et rFIX med forlænget halveringstid, hvis patienten har:
  1. Vanskelig veneadgang
  2. Vanskeligt ved at gennemføre sufficient profylakse med et standard rFIX.
- Skift på lægefaglig indikation fra standard rFIX eller eftrenonacog alfa (Alprolix) til albutrepenonacog alfa (Idelvion) eller nonacog beta pegol (Refixia), hvis patienten har behov for høj dalværdi pga. høj blødningsrisiko og/eller har gennembrudsblødninger på den eksisterende profylakse.

## Fra evidens til anbefaling

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	Risikoen ved skift mellem rFIX-præparater hos en uselekeret patientpopulation er ikke systematisk belyst. Fagudvalget vurderer, på baggrund af den kliniske erfaring, at risiko for inhibitor ved skift er lille hos patienter uden tidligere inhibitor. Fagudvalget finder det af hensyn til patientsikkerheden for risikabelt at skifte en patient med tidligere inhibitor.
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Et skift indebærer ekstra sygehusbesøg til oplæring af patienten i anvendelse af et nyt device og evt. nye rutiner i forbindelse med dosering samt kontrol/blodprøver. Fagudvalget lægger vægt på, at skift af faktorprodukt skal være lægefagligt forsvarligt.</p> <p>Ved skift fra standard FIX til rFIX med forlænget halveringstid på lægefaglig indikation finder fagudvalget, at fordelene ved at skifte til en bedre behandling overstiger ulemperne.</p> <p>Ved skift alene på baggrund af pris bør besparelsen som minimum opveje ulemperne og omkostningerne (oplæring, ekstra ambulante besøg, blodprøver mv.).</p> <p>Da de tre rFIX med forlænget halveringstid doseres forskelligt og ikke er sammenlignelige enhed til enhed eller med hensyn til doseringsinterval og dalværdi, finder fagudvalget det ikke forsvarligt at skifte mellem disse hos en velbehandlet patient.</p> <p>Da dosering af rFIX med forlænget halveringstid er meget forskellig fra standard FIX med hensyn til både dosis, doseringsinterval og dalværdi, finder fagudvalget det ikke forsvarligt at skifte fra rFIX med forlænget halveringstid tilbage til standard rFIX.</p>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Fagudvalget og patienterne lægger vægt på, at: <ul style="list-style-type: none"><li>• Skift af faktorprodukt er lægefagligt forsvarligt.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis man vælger, som det er praksis i andre lande, at skifte præparat pga. ændret pris, bør transaktionsomkostningerne til både sygehus og den enkelte patient modregnes den forventede besparelse på medicinen.</li> <li>• Mulighed for individualiseret behandling og systematiseret registrering af medicinforbrug og blødninger.</li> </ul>
<b>Evidensens kvalitet</b>	Fagudvalgets anbefaling er baseret på konsensus og klinisk erfaring i mangel på studier, som belyser problemstillingen.
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Ressourceforbrug for skift af præparat på ikke-lægefaglig indikation udarbejdes af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag.

### 3. On-demandbehandling

#### Patienter i on-demandbehandling med standard rFIX, hvor der er fortsat indikation for on-demandbehandling

Anbefaling	Standard rFIX	Sammenligningsgrundlag (IE/kg)*
Anvend	Nonacog alfa (BeneFix)	1 IE/kg
	Nonacog gamma (Rixubis)	1 IE/kg

\* Ligestillede doser. Doseres individuelt efter ønsket faktorniveau (jf. afsnit 3.3)

- Overvej et rFIX med forlænget halveringstid hos patienter med moderat hæmofili, der har flere blødninger per år, men ikke er kandidat til eller ønsker profylaktisk behandling.

#### Fra evidens til anbefaling

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	Der er ikke dokumenteret klinisk relevant forskel på det kritiske effektmål (antal standarddoser til behandling af blødninger) mellem præparaterne. Der er en tendens til, at flere blødningsepisoder kan behandles med én dosis rFIX med forlænget halveringstid end med én dosis standard rFIX, men forskellen er lille og meget usikker. Fagudvalget vurderer derfor, at der for de fleste patienter i on-demandbehandling, ikke er nogen fordel ved at skifte til et rFIX med forlænget halveringstid.
<b>Andre overvejelser</b>	Da mange patienter i on-demandbehandling ikke når at bruge deres lagerbeholdning inden for holdbarhedstiden, vil kassation af ubrugt præparat overstige den eventuelle besparelse, som kan opnås ved at behandle med færre doser i tilfælde af blødning. Hos enkelte patienter med moderat hæmofili og flere blødninger per år kan det evt. være relevant at skifte til rFIX med forlænget halveringstid.
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ingen
<b>Evidensens kvalitet</b>	Meget lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Ressourceforbruget bliver udarbejdet af Amgros og vil fremgå af det udvidede sammenligningsgrundlag. Fagudvalget vurderer, at de behandlingsrelaterede

omkostninger, udover prisen på lægemidlet, er de samme for de præparater, som er indbyrdes ligestillet i det kliniske sammenligningsgrundlag.

## Proces

### Om Medicinrådets behandlingsvejledninger

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger til specifikke terapiområder angående valg mellem lægemidler til regionerne. Vejledningerne skal danne grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Baggrunden for en behandlingsvejledning er en systematisk gennemgang af videnskabelig litteratur samt en klinisk vurdering af lægemidlerne. Denne udarbejdes af det relevante fagudvalg og Medicinrådets sekretariat og offentliggøres som Medicinrådets gennemgang af terapiområdet hæmofili B.

Hvis et eller flere lægemidler ligestilles i behandlingsvejledningen, udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Udarbejdet af	Fagudvalget for blødersygdomme
Godkendelsesdato	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	3. juli 2018
Dokumentnummer	21864
Versionsnummer	1.0
Indstilling godkendt af Medicinrådet	7. februar 2018
Projektprotokol godkendt af Medicinrådet	15. marts 2018

## Indhold

1	Forkortelser .....	8
2	Formål.....	9
3	Baggrund.....	9
3.1	Hæmofili B .....	9
3.2	Behandling .....	9
3.3	Lægemidlerne .....	9
4	Metoder.....	10
4.1	Kliniske spørgsmål .....	11
4.2	Litteratursøgning .....	11
4.3	Metode for evidensgennemgang .....	11
4.4	Øvrige forhold.....	11
5	Resultater .....	12
5.1	Klinisk betydende forskelle mellem rFIX anvendt som profylakse.....	12
5.1.1	Udvælgelse af litteratur.....	12
5.1.2	Studie og populationskarakteristika .....	13
5.1.3	Resultater per effektmål.....	16
5.1.4	Evidensens kvalitet .....	21
5.1.5	Øvrige forhold.....	21
5.1.6	Fra evidens til anbefaling.....	22
5.1.7	Medicinrådets anbefaling.....	23
5.2	Skift af rFIX-præparat hos patienter i profylakse .....	23
5.2.1	Udvælgelse af litteratur.....	23
5.2.2	Kliniske overvejelser .....	23
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	24
5.2.4	Øvrige forhold.....	24
5.2.5	Fra evidens til anbefaling.....	25
5.2.6	Medicinrådets anbefaling.....	26
5.3	On-demand behandling.....	26
5.3.1	Udvælgelse af litteratur.....	26
5.3.2	Studie og populationskarakteristika .....	26
5.3.3	Resultater per effektmål.....	27
5.3.4	Evidensen kvalitet.....	29

5.3.5	Øvrige forhold.....	29
5.3.6	Fra evidens til anbefaling.....	29
5.3.7	Medicinrådets anbefaling.....	29
6	Klinisk sammenligningsgrundlag .....	29
6.1	Ligestillede præparater .....	29
6.2	Ressourceforbrug .....	30
7	Referencer .....	32
8	Bilag .....	34
8.1	Fagudvalgets medlemmer og sekretariatets arbejdsgruppe .....	34
8.2	Litteratursøgning og udvælgelse .....	35
8.2.1	Retningslinjer.....	35
8.2.2	Primærlitteratur .....	35
8.2.3	PRISMA 2009 Flow Diagram .....	40
8.2.4	Inkluderede studier .....	41
8.2.5	Ekskluderede studier .....	43
8.3	Risiko for bias i studierne .....	45
8.4	Lægemiddelhåndtering og risiko for medicineringsfejl.....	59



## 1 Forkortelser

ABR:	<i>Annual Bleeding Rate</i> , dvs. antal blødninger registreret i studieperioden omregnet til per år
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FIX:	Koagulationsfaktor IX
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	<i>Hemophilia-Specific Quality of Life Index</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system til vurdering af evidens)
IE:	Internationale enheder
IQR:	<i>Interquartile range</i>
KIE:	Kilo internationale enheder
n/a:	Ikke angivet ( <i>not available</i> )
PEG:	Polyethylenglycol
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PTP:	<i>Previously treated patients</i> , dvs. patienter som tidligere er behandlet med FIX præparater i min 50 behandlingsdage
PUP:	<i>Previously untreated patients</i> , dvs. tidligere ubehandlede patienter. I praksis oftest små børn med mindre end 50 behandlingsdage
rFIX:	Rekombinant fremstillet FIX
SD:	Standardafvigelse

## 2 Formål

Formålet med at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for hæmofili B er at give evidensbaserede anbefalinger for valg af faktor IX-præparat til patienter med hæmofili B, herunder muligheder for skift af præparat.

For en detaljeret gennemgang af behandling af hæmofili B henvises til gældende guidelines på området [1].

## 3 Baggrund

### 3.1 Hæmofili B

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX, som er nødvendig for at standse blødninger. Sygdommen klassificeres i forskellige sværhedsgrader, efter hvor stor faktoraktivitet patienten har. Ved mild (faktor IX aktivitet > 5-40 % af normal) og moderat (faktor IX aktivitet 1-5 %) hæmofili B opstår blødninger primært i forbindelse med traumer og kirurgi. Svær hæmofili B (faktor IX aktivitet < 1 %) giver almindeligvis symptomer fra omkring etårsalderen som følge af spontane led- og muskelblødninger. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger forårsage svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte [2].

Sygdomsprævalensen er 1/30.000 drenge/mænd, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. Alle hæmofilipatienter i Danmark er tilknyttet et af de to nationale hæmofilicentre i Århus og København. I 2016 var 102 patienter med hæmofili B registreret på landets to behandlingscentre: 29 patienter var i profylaktisk behandling, mens 73 patienter var i on-demand behandling, hvor medicinen tages, når blødningen er opstået [3].

Ved valg af behandling skelner man imellem tidligere behandlede patienter (PTP, *previously treated patients*) og tidligere ubehandlede patienter (PUP). PUPs har væsentlig større risiko for at udvikle neutraliserede antistoffer (inhibitor), som gør, at faktorpræparatet bliver uvirksomt [1].

### 3.2 Behandling

Behandlingen af hæmofili B omfatter infusion af rekombinant koagulationsfaktor IX (rFIX), profylaktisk eller on-demand, hvor patienten tager faktormedicin ved behov, når der opstår symptomer på en blødning. Patienter med svær hæmofili tilbydes profylaktisk hjemmebehandling før eller på tidspunktet for den første ledblødning og fortsætter livslangt. Behandlingsmålet er at undgå ledblødninger [1].

Hos patienter, hvor der er lægefaglig indikation for skift pga. gennembrudsblødninger eller vanskelig veneadgang, anbefaler den hidtil gældende vejledning fra RADS rFIX med forlænget halveringstid [3,4].

### 3.3 Lægemidlerne

Der findes i dag fem forskellige rFIX-præparater; to såkaldte standard rFIX samt tre rFIX med forlænget halveringstid. Alle rFIX, på nær nonacog beta pegol (Refixia), er godkendt til PTP. Nonacog beta pegol er kun godkendt fra 12-årsalderen og opefter.

Nonacog alfa (BeneFix) er aktuelt det eneste produkt, som er godkendt til tidligere ubehandlede patienter (PUP, previously untreated patients). Da fagudvalget følger de registrerede indikationer, vil valg af præparat til PUP ikke blive yderligere belyst.

Nedenfor ses en oversigt over lægemidlernes halveringstid og dosering iht. de godkendte produktresuméer.

Generisk navn	Handelsnavn	Halveringstid	Dosering profylakse iht. produktresumé	Dosering on demand: (reciprok værdi af genfindning) <sup>d</sup>
Nonacog alfa	BeneFix	19 timer	Voksne og børn > 6 år: 40 IE/kg hver 3.-4. dag <sup>a</sup>  Børn < 6 år: 60 IE/kg <sup>a</sup>	18-91 IE/kg 1,3 IE/kg pr IE/dl
Nonacog gamma	Rixubis	26 timer	Voksne og børn > 12 år: 40-60 IE/kg hver 3.-4. dag  Børn < 12 år: 40-80 IE/kg	15-77 IE/kg 1,1 IE/kg pr IE/dl
Albutrepenonacog alfa	Idelvion	89 timer	Voksne og børn > 12 år: 35-50 IE/kg ugentlig <sup>b</sup>  Børn < 12 år: 35-50 IE/kg ugentlig	11-56 IE/kg (0,8 IE/kg pr IE/dl)
Eftrenonacog alfa	Alprolix	82 timer	Voksne og børn > 12 år: 50 IE/kg ugentlig <sup>c</sup>  Børn < 12 år: 50-60 IE/kg	14-70 IE/kg 1,0 IE/kg pr IE/dl
Nonacog beta pegol	Refixia	103-115 timer	Voksne og børn > 12 år: 40 IE/kg ugentlig	40-80 IE/kg <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Der er ikke specifikt anbefalet en profylaktisk dosis i produktresuméet. Det fremgår, at "den gennemsnitlige dosis for PTP i et klinisk studie var 40 IE/kg hver 3.-4. dag. For børn < 6 år var gennemsnitlige dosis 63,7 IE/kg med intervaller på 3-7 dage".

<sup>b</sup> For patienter, som opnår god blødningskontrol, kan overvejes 75 IE/kg hver 10. eller 14. dag.

<sup>c</sup> Eller 100 IE/kg hver 10. dag. Patienter, som opnår god blødningskontrol, evt. 100 IE/kg hver 14. dag.

<sup>d</sup> Dosis beregnes ift. til det krævede rFIX-niveau for behandling af hhv. mild, moderat og svær (livstruende blødning) ved hjælp af formelen: legemsvægt x ønsket FIX-forøgelse (%) x reciprokke værdi af genfindning. Det angivne dosisinterval er her estimeret for en patient over 12 år på 70 kg for et ønske faktorniveau mellem 20 og 100 %.

<sup>e</sup> Den anbefalede dosis af Refixia er 40 IE/kg ved mild/moderat blødning og 80 IE/kg ved svær/livstruende blødning.

I praksis doseres efter vægt, genfindning af faktor i blodet og dalværdi. Dosis justeres efter patientens aktivitetsniveau og blødningsmønster.

## 4 Metoder

Denne gennemgang af terapiområdet følger den protokol, som fagudvalget har udarbejdet, der blev godkendt af Rådet den 15. marts 2018: "Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning for hæmofili B". Protokollen er offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside.

Gennemgangen følger de metoder, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde.

## 4.1 Kliniske spørgsmål

Behandlingsvejledningen belyser følgende kliniske spørgsmål for valg af rFIX-præparat:

1. Er der klinisk betydnende forskelle mellem rFIX-produkter til profylaktisk behandling af PTP?
2. Er der risiko ved skift fra et rFIX-produkt til et andet rFIX-produkt til profylaktisk behandling af PTP?
3. Kan der, ved on-demandbehandling af akut blødning, opnås samme hæmostatiske effekt med færre doser rFIX med forlænget halveringstid ift. standard rFIX?

Specifikation af populationer og de præspecificerede effektmål kan ses af Medicinrådets protokol for terapiområdet.

## 4.2 Litteratursøgning

Indledningsvis blev der foretaget en samlet søgning for alle tre kliniske spørgsmål efter retningslinjer på engelsk eller skandinavisk for en 10-årig periode (1. januar 2008 til 14. marts 2018).

Der blev identificeret én retningslinje, som var relevant for fagudvalgets kliniske spørgsmål, og som medtager studier publiceret fra 1985 til 2010 [5]. Det ældste rFIX (nonacog alfa, BeneFix) blev godkendt af EMA i 1997. Ved gennemgang af retningslinjen, blev det vurderet, at indholdet havde karakter af et systematisk review, hvorfor den blev AMSTAR-vurderet uafhængigt af to personer. Rapporten scores som "high overall confidence". Fagudvalget fandt derfor, at litteratursøgningen var dækkende og kunne anvendes til at inkludere studier publiceret frem til 2010.

Derfor blev der efterfølgende foretaget en samlet søgning for de tre kliniske spørgsmål efter primærstudier i CENTRAL, MEDLINE og EMBASE fra den 1. januar 2010 til den 22. marts 2018. Oplysninger om søgestreng og databaser kan ses i bilag 2

Udvælgelsen af primærstudier blev foretaget uafhængigt af to forskellige personer og mindre uoverensstemmelser blev diskuteret efterfølgende. Lægemiddelvirksomheder, som har præparater indenfor terapiområdet, har bidraget med litteratur, som er gennemgået og krydstjekket med fagudvalgets systematiske litteratursøgning. PRISMA flow chart fremgår af bilag 2.

## 4.3 Metode for evidensgennemgang

Evidensen for behandling af hæmofili B baserer sig på ikkekomparative 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 ROBINS-I tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions (se bilag 3).

## 4.4 Øvrige forhold

### *Lægemiddelhåndtering og risiko for medicineringsfejl*

Fagudvalget har, iht. protokollen, foretaget en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for risiko for medicineringsfejl eller patienternes præferencer for de enkelte præparater. Oplysningerne er baseret på de godkendte produktresuméer, fagudvalgets kliniske erfaring samt patientrepræsentanternes erfaringer.

### Ressourceforbrug ved anvendelse

For det kliniske spørgsmål 2, som vedrører skift mellem præparaterne, har fagudvalget beskrevet de praktiske konsekvenser af et skift (ekstra sygehusbesøg mv.). Dette er baseret på fagudvalgets viden og erfaring fra klinikken.

Ressourceforbrug vil efter godkendelse af denne behandlingsvejledning blive udarbejdet af Amgro og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk betydende forskelle mellem rFIX anvendt som profylakse

#### 5.1.1 Udvælgelse af litteratur

Gennemgangen af litteraturen resulterede i inklusion af følgende studier

Studiereference	Bemærkning	Reference
<b>Nonacog alfa (BeneFix)</b>		
Kavakli 2016	Studie af ugentligt dosisregime (100 IE/kg) vs. on-demandbehandling	6
Valentino 2014	Studie af profylakse vs. on-demandbehandling	7
Monahan 2010	Stude af profylakse: Børn < 6 år	8
Lambert 2017	Langtidsopfølgning fra postmarketing non-interventionsstudie	9
<b>Nonacog gamma (Rixubis)</b>		
Windyga 2014a	Fase 3-studiet: Voksne	10
Windyga 2014b	Livskvalitetsdata fra fase 3-studiet	11
Uranski 2015	Fase 3-studiet: Børn	12
<b>Albutrepenonacog alfa (Idelvion)</b>		
Santagostino 2016	Fase 3-studiet: Voksne og børn > 12 år	13
Kenet 2016	Fase 3-studiet: Børn < 12 år	14
<b>Eftrenonacog alfa (Alprolix)</b>		
<i>B-LONG-studiet:</i> Powell 2013	Fase 3-studiet: Voksne og børn > 12 år	15
Wyrwich 2016	Livskvalitetsdata fra fase 3-studiet	16
Fischer 2017	Fase 3-studiet: Børn < 12 år	17
Pasi 2017:	Langtidsopfølgning for børn og voksne som indgik i fase 3-studierne	18
<b>Nonacog beta pegol (Refixia)</b>		
<i>Paradigm 2-studiet</i> Collins 2014	Fase 3-studiet: Voksne og børn > 12 år	19
Chowdary 2016	Livskvalitetsdata fra fase 3-studiet	20
Negrier 2011	Kinetik (dalværdi)	21
Young 2016	Langtidsopfølgning for patienter, som indgik i fase 3-studiet	22

### 5.1.2 Studie og populationskarakteristika

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier for hhv. standard rFIX og rFIX med forlænget halveringstid er præsenteret i tabelform.

Der er stor variation mellem studierne ift. hvor mange patienter, der var i hhv. on-demandbehandling og profylakse. Den danske population er, som udgangspunkt, i profylakse. Derfor vil man ikke direkte kunne overføre blødningsraterne fra studier med en høj andel af on-demandbehandlede til en dansk population efter skift til profylakse med et andet præparat.

I alle studierne var patienter med tidligere inhibitor, anafylaksi, tromboemboliske hændelser eller ukontrolleret HIV-infektion ekskluderede.

#### Profylakse med standard rFIX

Aldersgrupperne er afgrænset forskelligt i studierne. Et enkelt studie, som inkluderer børn under 6 år (Monahan 2010 [8]), indeholder både PUP og PTP. Der er desuden stor forskel på studierne ift., om patienterne tidligere har været i profylakse eller on-demandbehandling, hvilket skal tages i betragtning ved sammenligning af de enkelte lægemidler.

**Tabel: Karakteristika for studier af profylakse med standard rFIX hos børn og voksne**

Lægemiddel	Nonacog alfa (Benefix)			Nonacog gamma (Rixubis)	
Reference	Monahan 2010[8]	Kavakli 2016 [6]	Valentino 2010[7]	Windyga 2014a [10]	Urasinski 2015 [12]
Studiedesign	Observationelt	Før og efter	RCT crossover	Open-label	Open-label
Dosis Planlagt	Variabel dosis 1-2 gange ugentlig	100 IE/kg 1 gang per uge	1) 50 IE/kg 2 gange per uge 2) 100 IE/kg 1 gang per uge <sup>b</sup>	50 IU/kg (40-60 max 75) 2 gange per uge	50 IE/kg (40- 80) 2 gange per uge
Mean dosis	64,6 IU/kg (SD:21,3) <sup>a</sup> 1-2 per uge	95,5 IE/kg per uge	n/a	89,1 IE/kg per uge	55,5 IU/kg (range: 46,4-70,2) 2 gange per uge
Opfølgning behandlingstid	31,3 uger	12 mdr.	32 uger	7,85 mdr.	7,5 mdr.
Studielande <sup>x</sup>	n/a	Bulgarien, Canada, Korea, Kroatien, Malaysia, Mexico, Polen, Singapore, Tyrkiet	Canada, Kroatien, Italien, Rumænien, Rusland, Serbien, Spanien, Ungarn, USA	Argentina, Brasilien, Bulgarien, Chile, Colombia, Japan, Polen, Rumænien, Rusland, Spanien, Sverige, Tjekkiet, Ukraine, UK	Indien, Polen, Rumænien, Rusland, Ukraine, UK
Patientkarakteristika					
Antal patienter	25	25	47	56	23
Alder	<b>Børn &lt; 6 år</b>	<b>12-65 år</b>	<b>6-65 år</b>	<b>12-65 år</b>	<b>Børn (6-11 år)</b>
Mean (SD)	-	31,3 (12,6)	27,7 (13,9)	-	6,9 (3,4)
Median (range)	2,0 (0,6-4,0)	n/a (12,1-53,7)	-	33 (12-59)	7,1 (1,8-11,8)
Hæmofili sværhedsgrad					
Moderat (1-2 IE/dl)	0	n/a	n/a <sup>c</sup>	48 %	26 %

Svær (< 1 IE/dl)	100 %			52 %	74 %
<b>Tidligere behandling</b>					
Profylakse	100 %	0		20 %	70 %
On-demand	0	100 %	100 %	25 %	4 %
Begge	-	-	-	55 %	26 %
<b>ABR median (12 mdr. før studiestart)</b>					
Tidligere profylakse	n/a	-	-	27,0*	2,0*
Tidligere on-demand		33,6	35,1 <sup>d</sup>	-	-
<b>Artropati i mindst ét stort led</b>	n/a	n/a	84 %	86 %	17 %

n/a: ikke angivet.

<sup>‡</sup> Listed location countries jf. NCT-studieregistreringer.

<sup>a</sup> Det angives i artiklen at: Investigator-prescribed prophylaxis included one infusion per week, with doses ranging from 42 to 105 IU/kg (9 subjects); a 1–2 infusion per week schedule, with a dose of 100 IU/kg (1 subject); and two infusions per week, with doses ranging from 33 to 87 IU/kg (12 subjects).

<sup>b</sup> Patienterne blev efter 16 ugers on-demandbehandling randomiseret til 16 ugers behandling med et af de to profylakseregimer. Herefter fulgte 8 ugers on-demandbehandling, hvorefter patienterne skiftede over til den modsatte profylaksearm i endnu 16 uger. Dvs. samlet profylaksebehandling var 32 uger.

<sup>c</sup> Mere end 60 % af studiepopulationen havde en FIX: C > 2 (mild til moderat hæmofili). Ca. 20 % fik målt FIX: C ≤ 2, det vides ikke hvor mange af disse, som havde FIX: C < 1 og derved svær hæmofili.

<sup>d</sup> Denne ABR er fra studiets initiale on-demand fase og ikke før studiestart.

\*Angivet i EPAR.

### Profylakse med rFIX med forlænget halveringstid

Fælles for de inkluderede studier er, at patienterne skulle have haft 100 eksponeringsdage. Patienterne i studier af voksne og børn over 12 år synes at være sammenlignelige med hensyn til alder, vægt og andel med hhv. moderat og svær hæmofili. Dog havde alle patienter i studiet af albutreponacog alfa (Idelvion) tidligere været i profylaktisk behandling mod kun 59 % af patienterne i studiet af nonacog beta pegol (Refixia) og 53 % af patienterne i studiet af Alprolix. Forskellen i den retrospektivt rapporterede *annual bleeding rate*, ABR, 12 mdr. forud for studiet, er formentlig primært et udtryk for effekten af tidligere behandlingsregimer. Fagudvalget vurderer derfor, at denne forskel er af mindre betydning ved sammenligning af de prospektive data.

**Tablet: Studier af profylakse med rFIX med forlænget halveringstid hos voksne og børn > 12 år**

Lægemiddel	Nonacog beta pegol Refixia	Eftrenonacog alfa Alprolix	albutreponacog alfa Idelvion
Reference	Collins 2014 [19]	Powel 2013 [15]	Santagostino 2016 [13]
Studie	Paradigm 2	B-LONG	PROLONG-9FP
Studiedesign	RCT <sup>a</sup>	Kontrolleret <sup>b</sup>	Kontrolleret <sup>c</sup>
Dosis	40 IE/kg per uge	50 IE/kg per uge	35-50 IE/kg per uge
Opfølgning	52 uger	77 uger	38 uger <sup>d</sup>
Studielande <sup>‡</sup>	Canada, Frankrig, Holland, Italien, Japan, Makedonien, Malaysia, Rusland, Sydafrika, Thailand, Tyrkiet, Tyskland, UK, Ungarn, USA	Australien, Belgien, Brasilien, Canada, Kina, Frankrig, Hong Kong, Indien, Italien, Japan, Polen, Rusland, Sydafrika, Sverige, Tyskland, UK, USA	Bulgarien, Frankrig, Israel, Italien, Japan, Rusland, Spanien, Tyskland, USA, Østrig,
Patientkarakteristika			

<b>Antal patienter</b>	29	63	40
<b>Alder</b>			
Mean (SD)	30 (15,8)	-	31,6 (15,2)
Median (range)	-	28 (12-71)	-
<b>Hæmofili sværhedsgrad</b>			
Moderat (1-2 IE/dl)	17 %	21 %	12 %
Svær (< 1 IE/dl)	83 %	79 %	88 %
<b>Tidligere behandling</b>			
Profylakse	59 %	53 %	100 %
On-demand	41 %	47 %	0
<b>ABR median (12 mdr. før studiestart)</b>			
Tidligere profylakse	4,0	2,5	2,0
Tidligere on-demand	12,5	23	-
<b>Artropati i mindst ét stort led</b>	43 %	57 %	53 %

<sup>‡</sup> Listed location countries jf. NCT studieregistreringer.

<sup>a</sup> Patienterne blev randomiseret til profylakse med Refixia 10 eller 40 IE/kg per uge. Behandlingsarmen med 40 IE/kg per uge indgår i vurderingen.

<sup>b</sup> Patienterne blev allokeret til profylakse med Alprolix 50 IE/kg per uge eller 100 IE/kg hver 10. dag. Kun patienter, som fik ugentlig behandling, indgår.

<sup>c</sup> Patienterne, som tidligere var behandlet profylaktisk, blev allokeret til profylakse med Idelvion 35 til 50 IE/kg per uge i 26 uger. Efter 26 uger fik patienterne i stabil dosering uden spontane blødninger mulighed for længere interval på 10 dage (7 patienter) eller 14 dage (21 patienter) med 75 IE/kg. Studiet forløb i alt 52 uger. Den mediane behandlingstid for patienter, som forblev i ugentlig dosering, var 38 uger.

I studier af børn under 12 år er patienterne sammenlignelige ift. alder og tidligere blødningsrate. I studiet af eftrenonacog alfa (Alprolix) havde alle tidligere været i profylaktisk behandling, hvorimod de fleste i studiet af albutrepenonacog alfa (Idelvion) tidligere var i on-demandbehandling.

**Tablet: Studier af profylakse med rFIX med forlænget halveringstid hos børn under 12 år**

Lægemiddel	Eftrenonacog alfa <b>Alprolix</b>	Albutrepenonacog alfa <b>Idelvion</b>
<b>Reference</b>	Fisher 2017 [14]	Kenet 2016 [17]
<b>Studie</b>	Kids B-LONG	-
<b>Studiedesign</b>	Ukontrolleret	Ukontrolleret
<b>Ugentlig dosis</b>	58,6 IE/kg	46 IE/kg
<b>Opfølgning</b>	50 uger	77 uger
<b>Studielande<sup>‡</sup></b>	Australien, Holland, Irland, Sydafrika, UK, USA	Australien, Canada, Frankrig, Israel, Italien, Rusland, Spanien, Tjekkiet, Tyskland, Østrig
<b>Patientkarakteristika</b>		
<b>Antal patienter</b>	30	27
<b>Alder</b>	<b>&lt; 12 år</b>	<b>&lt; 12 år</b>
Mean (SD)	-	5,9 (2,93)
Median (range)	5,0 (2,0-8,0)	-
Vægt (kg)	21,8	24,6
<b>Hæmofili sværhedsgrad</b>		
Moderat (1-2 IE/dl)	n/a	n/a
Svær (< 1 IE/dl)		



<b>Tidligere behandling</b>		
Profylakse	100 %	11 %
On-demand	0	89 %
<b>ABR median (12 mdr. før studiestart)</b>		
Tidligere profylakse	2,5	3,0
Tidligere on-demand	-	-
	-	-
<b>Artropati i mindst ét stort led</b>	1 (3 %)	3 (11,1 %)

n/a: ikke angivet.

¤ Listed location countries jf. NCT studieregistreringer.

### Forskelle imellem design af interventionerne

Da nonacog alfa (Benefix) kom på markedet, var fokus primært på sikkerhed og minimeret smitterisiko ift. tidligere plasmaderiverede præparater og på at dokumentere en hæmostatisk effekt ved blødning. Der var ikke fokus på individualiseret behandling, og doseringen blev ikke i samme grad, som i dag, justeret efter blødninger og dalværdi. I studiet af albutrepenonacog alfa (Idelvion) er det kun patienter med få blødninger på ugentlig profylakse, der får lov til at afprøve længere doseringsintervaller, det vil sige en selekteret undergruppe. I studiet af eftrenonacog alfa (Alprolix) justeres enten den ugentlige dosis, eller intervallet mellem doserne, i forhold til antal blødninger, for at sikre et lavt antal blødninger. I studiet af nonacog beta pegol (Refixia) gives en fast dosering i et fast interval på en uge. Disse forhold vanskeliggør sammenligneligheden af effekt på tværs af studierne og vanskeliggør dermed sammenligningen af lægemidlerne.

### 5.1.3 Resultater per effektmål

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

Datagrundlaget tillader ikke en statistisk/kvantitativ sammenligning, hvorfor de relative forskelle ikke vil blive beregnet. Data for de absolutte forskelle beskrives narrativt.

#### Årlig blødningsrate (ABR)

ABR er et udtryk for det samlede antal blødninger pr. år, herunder både spontane og traumatiske blødninger, som patienten oftest selv behandler hjemme samt livstruende blødninger.

Fagudvalget har jf. protokollen prædefineret, at den mindste klinisk relevante forskel er en median ABR på 3.

#### Standard rFIX

De første interventionsstudier af nonacog alfa omfatter både patienter i profylakse og on-demandbehandling, men de har ikke specifikt opgjort data og baselinekarakteristika for profylaksegruppen. Nyere studier har undersøgt effekten af en dosis på 100 IE/kg givet en gang ugentlig. Denne dosering indgår aktuelt ikke i det godkendte produktresumé og anvendes heller ikke i dansk klinisk praksis, da det vil medføre meget lave FIX-værdier i flere dage før næste dosis. Doseringsprincippet bygger på en teori om ekstravaskulær deponering af FIX, hvor dalværdien tillægges mindre betydning. Mekanismen for fordeling af FIX i mennesker er til dels uafklaret [24].

Der er fundet to studier af nonacog alfa (Benefix) [6,8] og to studier af nonacog gamma (Rixubis) [10, 12], som rapporterer den mediane ABR for profylaktisk behandling. Et yderligere studie af nonacog alfa (Benefix) [7] inkluderede fortrinsvis patienter med mild hæmofili og rapporterer kun den gennemsnitlige ABR og vil derfor ikke indgå i vurderingen af ABR. Herudover er der fundet tre opfølgingsstudier [9,18,22].

Den mediane ABR rapporteret i de enkelte studier fremgår af tabellen nedenfor. Der er forskellige cut-off ift. studiepopulationens alder, og nogle studier inkluderer både børn og voksne, hvorfor resultater for børn og voksne her rapporteres under ét.

I studier hvor nonacog alfa og nonacog gamma blev givet i standarddosering (40-60 IE/kg hver 3.-4. dag), varierer den mediane ABR fra 2,0 til 3,9, og forskellen (1,9) er dermed under den mindste klinisk relevante forskel. I studier, hvor nonacog alfa blev givet én gang ugentlig, varierer den mediane ABR fra 2,0 til 4,3.

Der var imidlertid stor forskel mellem studierne i forhold til hvor mange patienter, som havde hhv. moderat og svær hæmofili og dermed den initiale blødningsrisiko. I studierne af nonacog gamma, hvor ABR er lavest (2,0), havde hhv. 52 og 74 % af patienterne svær hæmofili. I studiet af Kavalki [6], hvor ABR også er lav (2,0), er der ingen oplysninger om andel patienter med hhv. moderat og svær hæmofili A. I studiet af Monahan [8], hvor ABR er højest (4,3), var alle patienter børn under 6 år med svær hæmofili.

**Tabel: Median ABR for standard rFIX hos voksne og børn**

Lægemiddel	Nonacog alfa <b>BeneFix</b>		Nonacog gamma <b>Rixubis</b>	
Reference	Kavalki 2016 [6]	Monahan 2010 [8]	Windyga 2014 [10]	Uranskinski 2015 [12]
Population	> 12 år N=25	Børn < 6 år N=25	> 12 år N=56	Børn 6-11 år N=23
Dosis (mean)	95,5 IE/kg 1 gang per uge	64,6 IU/kg (SD:21,3) per injektion, variabel dosering 1- 2 gange per uge	49,5 IE/kg per injektion 1,8 gange ugentlig (89,1 IE/kg)	55,5 IU/kg (range: 46,4– 70,2) 2 gange per uge
Median ABR (interkvartil range, IQR)	2,0 (range 0-13,8)	3,1 <sup>a</sup> 4,3 <sup>b</sup>	2,0 (range 0-23,4)	2,0 (0-3,6)

<sup>a</sup> baseret på 9 patienter, median alder 2,5 år, som fik 1 ugentlig dosis fra 42-105 IE/kg.

<sup>b</sup> baseret på 12 patienter, median alder 3,6 år, som fik 2 ugentlige doser fra 33-87 IE/kg.

### Langtidsopfølgning

Til understøttelse af den kliniske erfaring er der fundet et non-interventionsstudie med 3,4 års opfølgningstid for i alt 18 patienter med fortrinsvis svær hæmofili. Den mediane ABR var 3,9 (IQR 1,5-5,2). Den gennemsnitlige dosis var 44,3 IE/kg per infusion [9].

### rFIX med forlænget halveringstid

Der er fundet fem studier af rFIX med forlænget halveringstid (tre blandt voksne og to blandt børn under 12 år). Forskellen i median ABR mellem lægemidlerne overstiger generelt ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3.

**Tabel: Median ABR for rFIX med forlænget halveringstid hos voksne og børn**

Lægemiddel	Unge og voksne over 12 år			Børn under 12 år	
	Albutrepenonacog alfa <b>Idelvion</b>	Eftrenonacog alfa <b>Alprolix</b>	Nonacog beta pegol <b>Refixia</b>	Albutrepenonacog alfa <b>Idelvion</b>	Eftrenonacog alfa <b>Alprolix</b>
Reference	Santagostino 2016 [13]	Powell 2013 [15]	Collins 2014 [19]	Kenet 2016 [14]	Fischer 2017 [17]
Population	N=40	N=63	N=29	N=27	N=30
Ugentlig dosis (mean)	35-50 IE/kg	50 IE/kg	40 IE/kg	46 IE/kg	58,6 IE/kg
Median ABR (interkvartil range, IQR)	0 (0-1,9)	3,1 (2,4-4,0)	1,0 (0-4,0)	3,1 (0,9-5,9)	2,0 (0,0-3,1)

### Langtidsopfølgning

Børn og voksne, som indgik i fase 3-studierne af eftrenonacog alfa (Alprolix), indgik efterfølgende i opfølgningsstudiet B-YOND. Den mediane behandlingstid var 39,5 mdr. for voksne og 21,9 mdr. for børn under 12 år. Den mediane ABR var 2,3 for voksne og børn over 12 år og 2,4 hos børn under 12 år og dermed på niveau med resultaterne fra fase 3-studierne [18].

I et tilsvarende studie af nonacog beta pegol indgik patienter over 12 år fra de tidligere fase 3-studier. Median ABR var 1,0 (IQR 0,0-2,0) og dermed på niveau med de tidligere resultater [22].

### **Konklusion for effektmålet ABR**

Der er ikke påvist en klinisk relevant forskel i median ABR mellem standard rFIX-præparaterne indbyrdes eller indbyrdes imellem rFIX-præparater med forlænget halveringstid.

Der findes ingen studier med direkte sammenligning mellem lægemidlerne, og selv indirekte sammenligning er vanskelig på grund af de store forskelle i patienternes baselinekarakteristika og design af interventionen (som beskrevet i 5.1.2).

Med forbehold for den indirekte sammenligning er der tendens i retning af lavere ABR ved behandling med rFIX med forlænget halveringstid, fremfor standard rFIX. Fagudvalget finder ikke, at der er væsentlige forskelle i median ABR imellem de enkelte standard rFIX-præparater og de enkelte rFIX med forlænget halveringstid.

### *Inhibitor*

Inhibitor er en sjælden bivirkning ved behandling med FIX-præparater, som medfører, at faktorproduktet bliver uvirksomt. Fagudvalget har i protokollen vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 tilfælde per 100 patienter per år.

Der blev ikke fundet nogle tilfælde af inhibitor for PTP i nogen af de inkluderede interventionsstudier af hverken standard rFIX eller rFIX med forlænget halveringstid hos hverken børn eller voksne [6,8,9,10,12,13,14,15,17,18,19,22].

Konklusion for effektmålet inhibitor:

- Der var ingen tilfælde af inhibitor i studierne og dermed ingen observeret forskel mellem præparaterne.

### Anafylaksi

Anafylaksi er en meget sjælden bivirkning ved FIX-præparater, som kan medføre nefropati. Fagudvalget har jf. protokollen vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 tilfælde per 100 patienter per år.

Der blev ikke fundet nogen tilfælde af anafylaksi i nogen af studierne af hverken standard FIX eller rFIX med forlænget halveringstid. Hverken hos børn eller voksne.

Konklusion for effektmålet anafylaksi:

- Der var ingen tilfælde af anafylaksi i studierne og dermed ingen observeret forskel mellem præparaterne.

### Tromboemboli

Der er en potentiel risiko for tromboemboli ved behandling med FIX-produkter, men den er lille for de rekombinante produkter. Fagudvalget har prædefineret, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 tilfælde per 100 patienter per år.

Der blev ikke fundet nogen tilfælde af tromboemboli i nogen af studierne af hverken standard FIX eller rFIX med forlænget halveringstid. Hverken hos børn eller voksne.

Konklusion for effektmålet tromboemboli:

- Der var ingen tilfælde af tromboemboliske hændelser i studierne og dermed ingen observeret forskel mellem præparaterne.

### Livskvalitet

Skift fra behandling med standard rFIX til et produkt med forlænget halveringstid kan medføre en positiv effekt på patienternes livskvalitet. Fagudvalget har prædefineret, at den mindste klinisk relevante forskel i livskvalitet er 0,5 SD forudsat, at man har anvendt den samme skala for de lægemidler man sammenligner.

Der er fundet livskvalitetsdata for nonacog gamma (Rixubis), nonacog beta pegol (Refixia) og eftrenonacog alfa (Alprolix).

For nonacog gamma (Rixubis) er livskvalitet rapporteret på de to generiske livskvalitetsskalaer SF-36 og EQ-5D:

SF-36 (Short Form-36) er inddelt i otte domæner, 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 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).

- SF-36 blev målt ved baseline og i gennemsnit 6 mdr. efter. For patienter  $\geq 17$  år sås 2,6 points signifikant forbedring for generelt fysisk helbred (fra 39 ved baseline til 41 point) [11].

EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) består af 5 spørgsmål om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdags aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, der giver en samlet index score mellem -0,4 (værest tænkelige helbred) og 1,0 (bedst tænkelige helbred) samt en visuel analog skala (VAS), som patienten scorer fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).

- I EPAR er angivet, at der fandtes en statistisk signifikant forskel i EQ-5D VAS Score, og at der ikke fandtes statistisk signifikante forskelle i indekset, men den absolutte er ikke angivet.

For nonacog beta pegol (Refixia) er livskvalitet rapporteret på den generiske livskvalitetsskala EQ-5D: EQ-5D og den sygdomsspecifikke livskvalitetsskala HAEMO-QOL/ HAEMO-A-QOL.

For EQ-5D:

- For profylakse, EQ-5D VAS Score signifikant ændring på 8.2 SD=17,2 fra baseline til uge 52 [20].
- For profylakse, EQ-5D index ændring på 0.03 SD=9,19 (insignifikant) fra baseline til uge 52 [20]

HAEMO-QOL/ HAEMO-A-QOL er 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). De gennemsnitlige ændringer i livskvalitet hos voksne fra baseline (HAEMO-A-QOL 'total score' (mean reduktion, standardafvigelse; p-værdi)), hvor en negativ værdi angiver en forbedring i livskvalitet:

- $-6,4 \pm 8,5$ ; (fra uge 0 til 52), dvs. en forbedring i livskvalitet på 6,4 point. Der er ikke specifikt rapporteret data for de patienter, som var i profylaktisk behandling inden studiet [20].

For eftrenonacog alfa (Alprolix) er livskvalitet rapporteret for voksne på den sygdomsspecifikke livskvalitetsskala HAEMO-A-QOL. De gennemsnitlige ændringer i livskvalitet hos voksne fra baseline (HAEMO-A-QOL 'total score' (mean reduktion, standardafvigelse; p-værdi)), hvor en negativ værdi angiver en forbedring i livskvalitet:

$-6,5 \pm 8,7$ ; (fra uge 0 til 26), dvs. en forbedring i livskvalitet på 6,5 point. For profylakse patienter:  $-5,5 \pm 6,7$ ; [16]. 0,5 SD estimeres ud fra den højeste værdi (8,7) til 4,35. Forskellen mellem lægemidlerne ligger således under den mindste klinisk relevante forskel.

### **Konklusion for effektmålet livskvalitet**

De divergerende redskaber og opgørelsesmetoder gør det ikke muligt at sammenligne resultaterne mellem lægemidlerne. Livskvalitet er historisk set et nyt endepunkt ved vurdering af faktorpræparater, hvorfor nyere studier har en bedre opgørelse af livskvalitet, hvilket afspejles i data for nonacog beta pegol (Refixia), der kan påvise en klinisk relevant forbedring. Fagudvalget finder dog ikke, at datagrundlaget er tilstrækkeligt til at kunne konkludere noget om forskellen mellem lægemidlerne.

### *Dalværdi*

Dalværdi (trough level) udtrykker plasmakoncentrationen af faktorproduktet på tidspunktet før næste dosis. Historisk set tilstræber man en dalværdi over 1 % (0,01 KIE/L), der i udgangspunktet ændrer patientens fænotype fra svær til moderat hæmofili, men som i praksis langt fra vil holde alle patienter blødningsfrie. Hos patienter med høj blødningsrisiko, enten på grund af høj fysisk aktivitet, eller tidligere hyppige blødninger eller ledskaede, vil man derfor i klinisk praksis tilstræbe en højere dalværdi.

Fagudvalget har prædefineret, at et rFIX-produkt, hvor dalværdien ligger over 5 %, har en klinisk relevant fordel hos patienter med høj blødningsrisiko sammenlignet andre rFIX-produkter. Dalværdier over 10-15 % vil hos de fleste eliminere risikoen for spontan ledblødning og kan være relevant hos en undergruppe. Man skal dog nok helt op på 30-40 % for at helt undgå blødning ved traume eller belastning [28].

Ved dosering to gange ugentlig med standard rFIX med 40-60 IE/kg opnår man ikke en dalværdi over 5 %, og for rFIX med forlænget halveringstid er det kun albutrepenonacog alfa (Idelvion) og nonacog beta pegol (Refixia), der opnår dalværdier over 5 % [13,14,19,21].

I studierne af eftrenonacog alfa (Alprolix) blev doseringen justeret med henblik på at opnå en dalværdi på 1-3 %, og hos patienter med blødninger blev dosis justeret yderligere til en dalværdi på 5 % [15,17].

**Tabel: Dalværdi hos børn og voksne**

	Voksne og børn over 12 år		Børn under 12 år
Lægemiddel	Albutrepenonacog alfa <b>Idelvion</b>	Nonacog beta pegol <b>Refixia</b>	Albutrepenonacog alfa <b>Idelvion</b>
Reference	Santagostino 2016 [13]	Collins 2014 [19]	Kenet 2016 [14]
Population	N=40	N=29	N=27
Dalværdi	Median 20 % (IQR, 17-26 %)	Mean 27 % (95 % CI, 25-30 %)	Median 13 % (IQR 10-18 %)

### Konklusion for effektmålet dalværdi

Fagudvalget vurderer, at alle tre rFIX med forlænget halveringstid medfører højere dalværdi end standard rFIX. Albutrepenonacog alfa (Idelvion) og Nonacog beta pegol (Refixia) har klinisk betydende højere dalværdi end eftrenonacog alfa (Alprolix) og har derfor en større fordel hos patienter med høj blødningsrisiko.

#### 5.1.4 Evidensens kvalitet

Studierne, som ligger til grund for godkendelsen, lever op til EMAs krav om størrelsen af populationen og follow-up tid. Der er ingen krav om komparator. Alle studier er vurderet som havende moderat risiko for bias. Risiko for bias vurdering af de enkelte studier kan ses af bilag 2.

Evidensen baserer sig på ikkekomparative studier, og derfor er de relative effektestimater ikke tilgængelige. GRADE understøtter ikke sådanne omstændigheder, og derfor vil resultaterne automatisk - og på tværs af studier - blive vurderet som havende en **meget lav evidenskvalitet**. Evidensens kvalitet er derfor ikke systematisk evalueret, ud over risikoen for bias.

#### 5.1.5 Øvrige forhold

##### *Lægemiddelhåndtering og risiko for medicineringsfejl*

Der er foretaget en struktureret gennemgang for følgende aspekter:

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

Samlet set vurderer fagudvalget ikke, at oplysningerne om disse forhold varierer i en så betydende grad, at det giver anledning til at differentiere imellem produkterne, men det udelukker ikke, at der kan være forskellige præferencer imellem patienterne.

En detaljeret beskrivelse af de enkelte forhold samt oversigt over fremstillingsdetaljer, produktstyrker og – holdbarhed for alle produkterne, findes i bilag 4.

Derudover finder fagudvalget af hensyn til patientsikkerheden, at det er hensigtsmæssigt, at familiemedlemmer/søskende anvender samme præparat.

### *Langtidsbivirkninger af polyethylenglycol (PEG)*

Fagudvalget har diskuteret risikoen for langtidsbivirkninger af koagulationsfaktorer, som er konjugeret til PEG. Udskillelsesvejen for PEG er kun delvis klarlagt, men størstedelen af frit PEG elimineres renalt, mens en mindre del elimineres biliært. PEG konjugeret til proteiner clearer dog muligvis via disse clearancemekanismer typisk ved optag i makrofager eller andre af det retikuloendoteliale systems celler (som f.eks. leverens Kupfferceller), der måske sekundært kan udskille PEG.

Der er ikke erfaring med livslang eksponering. De kliniske studier har omfattet både voksne og børn, men for begge grupper gælder, at man endnu kun har eksponeringsdata for et begrænset antal år. I nogle dyrestudier er der fundet tegn på akkumulering og/eller vakuolisering af PEG, når dette blev indgivet i meget høje doser over kort tid, men der er på nuværende tidspunkt ikke set tegn på akkumulering og/eller vakuolisering af PEG i mennesker behandlet med lægemidler konjugeret til PEG. Den teoretiske kumulerede dosis PEG ved livslang anvendelse af PEGylerede koagulationsfaktorer ligger væsentligt under de doser, der har vist akkumulering og/eller vakuolisering i dyr. Usikkerheden om langtidseffekter har dog medført, at EMA ikke har godkendt nonacog beta pegol til børn under 12 år. Det bemærkes dog, at FDA ikke har en aldersrestriktion for nonacog beta pegol.

Spekulationerne går på, om PEG-størrelsen er af betydning for udskillelsen. De PEGylerede koagulationsfaktorer er konjugeret med relativt store PEG-molekyler (for nonacog beta pegol en 40 kDa PEG). Man har på nuværende tidspunkt erfaring fra anvendelse af andre PEGylerede lægemidler end koagulationsfaktorer med store PEG-molekyler i op til 10 år (f.eks. PEGyleret anti-TNF-alfa, som anvendes til kronisk behandling). Der er på nuværende tidspunkt ikke konstateret langtidsbivirkninger til PEG i disse patienter, men det er usikkert, hvorvidt data kan ekstrapoleres direkte til PEGylerede koagulationsfaktorer [25].

Samlet har EMA vurderet, at fordelene ved PEGylerede koagulationsfaktorer opvejer de mulige risici. EMA har dog stillet krav om, at patienter i behandling med PEGylerede koagulationsfaktorer følges i registre med henblik på overvågning og detektion af mulige langtidsbivirkninger.

### *Værdier og præferencer*

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække et præparatet med forlænget halveringstid pga. lavere doseringshyppighed og lavere ABR.

#### 5.1.6 Fra evidens til anbefaling

For det kritiske effektmål ABR vurderer fagudvalget, at data viser tendens til lavere ABR ved profylakse med rFIX med forlænget halveringstid end med standard rFIX, hvilket er i overensstemmelse med den kliniske erfaring, men dokumentationen er usikker, idet der ikke findes studier med direkte sammenligning af præparaterne, og der er forskellige design af interventionerne. Der er ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle i effekt indbyrdes mellem standard rFIX-præparaterne og indbyrdes mellem rFIX-præparaterne med forlænget halveringstid.

Tyngden af bivirkninger er meget lav for alle præparater, da der ikke er registreret forekomst af inhibitor, tromboemboli eller anafylaksi i nogen af studierne.

Mht. livskvalitet ville fagudvalget, ud fra den kliniske erfaring, forvente en bedre livskvalitet ved færre infusioner med rFIX med forlænget halveringstid, men det understøttes ikke af de rapporterede data.

Fagudvalget vurderer, at det længere dosisinterval for rFIX med en forlænget halveringstid er en fordel hos:

- Patienter med vanskelig veneadgang (herunder børn og unge), da lavere infusionshyppighed giver lavere risiko for komplikationer.
- Patienter, som har vanskeligt ved at gennemføre sufficient profylakse med standard rFIX.

For effektmålet dalværdi viser data, at behandling med albutrepenonacog alfa (Idelvion) og nonacog beta pegol (Refixia) giver klinisk betydende højere dalværdi end både profylakse med eftrenonacog alfa (Alprolix) og standard rFIX. Fagudvalget vurderer, at profylakse med de to præparater med høj dalværdi er en fordel hos patienter med høj blødningsrisiko.

For øvrige forhold er der ikke fundet forskelle mellem præparaterne, som påvirker valget af præparat.

### 5.1.7 Medicinrådets anbefaling

- Anvend nonacog alfa (BeneFix) eller nonacog gamma (Rixubis) til patienter i tidligere profylakse med et standard rFIX, hvor der *ikke* er lægefaglig indikation for at skifte til et rFIX med forlænget halveringstid.
- Anvend albutrepenonacog alfa (Idelvion), eftrenonacog alfa (Alprolix) eller nonacog beta pegol (Refixia) til patienter, som har vanskelig veneadgang eller vanskeligt ved at gennemføre sufficient profylakse med et standard rFIX.
- Anvend albutrepenonacog alfa (Idelvion) eller nonacog beta pegol (Refixia) til patienter med behov for høj dalværdi pga. høj blødningsrisiko og/eller gennembrudsblødninger på den eksisterende profylakse med standard rFIX eller eftrenonacog alfa (Alprolix).

## 5.2 Skift af rFIX-præparat hos patienter i profylakse

### 5.2.1 Udvælgelse af litteratur

Studierne, beskrevet i afsnit 4.1.1, inkluderer patienter, som er skiftet fra et tidligere FIX-produkt.

Patientgrupperne er dog stærkt selekteret, idet man på forhånd har ekskluderet patienter med tidligere inhibitor og andre velkendte risikofaktorer for udvikling af inhibitor.

Der er ikke fundet studier, som belyser risikoen ved skift mellem rFIX-præparater i en uselekeret patientpopulation.

### 5.2.2 Kliniske overvejelser

#### *Inhibitor*

Bekymringerne ved skift af faktorpræparat har først og fremmest gået på en mulig risiko for udvikling af inhibitor. Risikoen for at udvikle inhibitor mod FIX-præparater er dog meget lavere end for FVIII til behandling af hæmofili A.

Der er ikke fundet studier, som belyser risikoen ved skift mellem rFIX-præparater hos en uselekeret patientpopulation. Der var ingen tilfælde af inhibitor i studierne med en selekteret patientpopulation (se afsnit 5.1.3). Historisk har skift fra plasmaderiveret FIX til rFIX ikke medført flere tilfælde af inhibitor, hvilket fagudvalget heller ikke forventer vil ske ved skift fra et rFIX.

Fagudvalget vurderer, at risikoen for at udvikle inhibitor ved skift af rFIX-præparat, hos de fleste patienter uden tidligere inhibitor, er lille.



### Øvrige effektmål

Der er ingen relevante studier til at belyse de øvrige effektmål.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalgets anbefaling er baseret på konsensus og klinisk erfaring i mangel på studier, som belyser problemstillingen.

### 5.2.4 Øvrige forhold

#### Medicineringsfejl

En anden bekymring ved skift er en mulig risiko for medicineringsfejl. Patienten skal lære at anvende et nyt device samt evt. nye rutiner i forbindelse med dosering. Herudover skal der tages højde for, at et skift medfører ekstra sygehusbesøg og blodprøver og deraf omkostninger og besvær for både patient og sygehus (se detaljeret beskrivelse af ressourceforbrug i afsnit 6.2).

#### Skift mellem standard rFIX

Skift imellem profylakse med standard rFIX-præparater (fx fra nonacog alfa (BeneFix) til nonacog gamma (Rixubis)) indebærer, at patienten (eller forældre) skal oplæres i anvendelsen af et nyt device. Dosis og doseringsfrekvens er den samme. Fagudvalget finder derfor, at de fleste patienter i profylakse kan skifte uproblematisk imellem standard rFIX-præparaterne. Det forudsætter en grundig oplæring i anvendelse af det nye device samt ekstra kontrol af blodprøver mv.

De fleste patienter i on-demandbehandling administrerer ikke selv deres faktorprodukt. I tilfælde af blødning medbringer patienterne den pakke, der ligger i køleskabet (hjemmelager) til nærmeste skadestue, hvor sundhedspersonale giver patienten infusionen. Et skift hos de fleste patienter i on-demandbehandling handler derfor alene om, hvilket præparat patienten har på lager. Man skal dog være opmærksom på, at præparaterne har forskellig holdbarhedstid uden for køleskab (2 år for nonacog alfa (BeneFix), 6 mdr. for nonacog gamma (Rixubis)). Hvis patienten tager pakken ud af køleskabet i forbindelse med fx en rejse, skal den kasseres, såfremt patienten ikke får behov for den inden 6 mdr.

#### Skift fra standard rFIX til rFIX med forlænget halveringstid

Skift til et rFIX med forlænget halveringstid (fx fra nonacog alfa (BeneFix) til eftrenonacog alfa (Alprolix), albutrepenonacog alfa (Idelvion) eller nonacog beta pegol (Refixia)) indebærer, at patienten både skal lære at anvende et nyt device og nye rutiner i forbindelse med dosering, herunder ændre dosis og doseringsinterval. Skiftet vil ligeledes medføre flere sygehusbesøg.

For patienter med lægefaglig indikation for skift finder fagudvalget, at skiftet til et rFIX med forlænget halveringstid medfører en bedre behandling for patienten, hvorfor fordelene overstiger ulemperne.

#### Skift mellem rFIX med forlænget halveringstid

Doseringen af profylakse med rFIX med forlænget halveringstid (eftrenonacog alfa (Alprolix), albutrepenonacog alfa (Idelvion), nonacog beta pegol (Refixia)) er forskellig mht. dosis (IE/kg), dalværdi og evt. også dosisinterval. Et skift mellem disse præparater er derfor langt mere vanskeligt og ressourcekrævende sammenlignet med et skift imellem standard rFIX-præparaterne.

Fagudvalget vurderer, at der med de nuværende ressourcer i hæmofilicentrene, ikke er kapacitet til at foretage rutinemæssigt skift mellem rFIX med forlænget halveringstid. Med mindre patienten skifter på lægefaglig indikation, vurderer fagudvalget, at ulemperne ved et skift overstiger fordelene.

### Skift fra rFIX med forlænget halveringstid til standard FIX

Initiering af profylakse med et rFIX med forlænget halveringstid, vil oftest være sket på lægefaglig indikation. rFIX med forlænget halveringstid doseres anderledes end standard FIX og er ikke sammenlignelig enhed til enhed og med hensyn til doseringsinterval og dalværdi, hvorfor det ikke er forsvarligt, at disse patienter skifter tilbage til et standard rFIX-præparat. Ulemperne ved et skift overstiger således fordelene.

### Værdier og præferencer

Fagudvalget og patienterne lægger vægt på:

- At skift af faktorprodukt er lægefagligt forsvarligt.
- Hvis man vælger, som det er praksis i visse andre lande, at skifte præparat pga. ændret pris, bør transaktionsomkostningerne for både sygehus og den enkelte patient modregnes den forventede besparelse på medicinen.
- Mulighed for individualiseret behandling og systematiseret registrering af medicinforbrug og blødninger. Se endvidere [26].

### 5.2.5 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalgets overvejelser vedr. risiko ved skift omfatter:

1. Risiko for udvikling af inhibitor
2. Risiko for medicineringsfejl.

Risikoen ved skift mellem rFIX-præparater hos en uselekteret patientpopulation er ikke systematisk belyst. Fagudvalget vurderer, på baggrund af den kliniske erfaring, at risiko for inhibitor ved skift er lille hos patienter uden tidligere inhibitor. Fagudvalget finder det, af hensyn til patientsikkerheden, for risikabelt at foretage skift ved en patient med tidligere inhibitor.

Et skift indebærer ekstra sygehusbesøg til oplæring af patienten i anvendelse af et nyt device og evt. nye rutiner i forbindelse med dosering samt ekstra kontrol/blodprøver. Fagudvalget lægger vægt på, at skift af faktorprodukt skal være lægefagligt forsvarligt.

Ved skift fra standard FIX til rFIX med forlænget halveringstid på lægefaglig indikation finder fagudvalget, at fordelene ved at skifte til en bedre behandling overstiger ulemperne.

Fagudvalget finder, at et skift mellem standard rFIX kan foregå uproblematisk efter oplæring, idet doseringsprincipperne er de samme.

Ved skift alene på baggrund af pris bør besparelsen som minimum opveje ulemperne og omkostningerne (oplæring, ekstra ambulante besøg, blodprøver mv.).

Da de tre rFIX med forlænget halveringstid doseres forskelligt, og ikke er sammenlignelige enhed til enhed eller med hensyn til doseringsinterval og dalværdi, finder fagudvalget det ikke forsvarligt at skifte mellem disse hos en velbehandlet patient.

Da dosering af rFIX med forlænget halveringstid er meget forskellig fra standard FIX med hensyn til både dosis, doseringsinterval og dalværdi, finder fagudvalget det ikke forsvarligt at skifte fra rFIX med forlænget halveringstid tilbage til standard rFIX.

## 5.2.6 Medicinrådets anbefaling

- Skift fra standard rFIX til et standard rFIX med lavere pris, såfremt besparelsen som minimum opvejer de behandlingsrelaterede omkostninger, som er forbundet med skiftet for patient og sygehus.
- Skift på lægefaglig indikation fra standard rFIX til et rFIX med forlænget halveringstid, hvis patienten har:
  1. Vanskelig veneadgang
  2. Vanskeligt ved at gennemføre sufficient profylakse med et standard rFIX.
- Skift på lægefaglig indikation fra standard rFIX eller eftrenonacog alfa (Alprolix) til albutrepenonacog alfa (Idelvion) eller nonacog beta pegol (Refixia), hvis patienter har behov for høj dalværdi pga. høj blødningsrisiko og/eller har gennembrudsblødninger på den eksisterende profylakse.

## 5.3 On-demand behandling

### 5.3.1 Udvælgelse af litteratur

Der er i litteratursøgningen identificeret otte studier, hvori der indgår en behandlingsarm, hvor patienterne blev behandlet on-demand [6,7,10,13,15,19,23,26], af nye studier ift. inkluderede studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 er Roth 2001[26] og Lambert 2007[23]. Der er ingen pædiatriske studier, hvor børn almindeligvis behandles profylaktisk.

### 5.3.2 Studie og populationskarakteristika

I tabellerne nedenfor ses studie- og baselinekarakteristika opgjort for hhv. standard rFIX og rFIX med forlænget halveringstid.

**Tablet: Studie- og baselinekarakteristika for standard rFIX**

Lægemiddel	Nonacog alfa <b>BeneFix</b>				Nonacog gamma <b>Rixubis</b>
Reference	Roth 2001 [26]	Lambert 2007 [23]	Kavakli 2016 [6]	Valentino 2014 [7]	Windyga 2014 [10]
Population	≥ 4 år	> 12 år	> 12 år	> 12 år	> 12 år
Antal patienter	N=55	N=15 <sup>a</sup>	N=25	N=50	N=14
Varighed on-demand arm	Median 741 dage for <u>alle arme</u>	Median 32 uger (range, 0,61-60,71) for <u>alle arme</u>	26 uger (derefter cross-over til profylakse)	16 uger (første on-demand periode) <sup>c</sup>	2-10 mdr.
Dosis (IE/kg) pr. infusion	Median 42,80 (range, 6,5-225,6); Mean 46,56 (SD, 23,48)	Median 87,4 <sup>b</sup> (range, 30,3-147,2); Mean 77,9 (SD, 32,3)	Median 50 (range, 24-83); Mean 52 (SD, 16)	Median: 42, (range, 20-54 IU/kg); Mean 40 (SD, 9) <sup>*</sup>	Som udgangspunkt 50. Ved svær blødning 75 ± 5 IU/kg <sup>*</sup>
Blødninger under studie	1796	95	417 (n=25)	n/a	124 (n=14)

ABR	n/a	n/a	Median: 33,6 (range, 6,1-68,0)	Mean ABR 35.1 (95% CI 28,8 41,4)	Median: 26,98 (range 12,9-73,1)*
-----	-----	-----	-----------------------------------	--	-------------------------------------

n/a: ikke angivet.

<sup>a</sup> 15 blev tildelt on-demand gruppe, men alene 3 patienter fik ren on-demand behandling.

<sup>b</sup> Den høje dosis er i studiet relateret til reformuleringen, dosisspænd var 6,5–224.6 IU/kg og 30,3–147,2 IU/kg for hhv. originale og reformuleret Benefix.

<sup>c</sup> I tabellen er ikke rapporteret data fra den anden on-demand periode, som foregår ved randomisering efter profylakse behandling 16 uger.

\* Angivet i EPAR.

**Tablet: Studie- og baselinekarakteristika for rFIX med forlænget halveringstid**

	Unge og voksne over 12 år		
Lægemiddel	Albutrepenonacog alfa <b>Idelvion</b>	Eftrenonacog alfa <b>Alprolix</b>	Nonacog beta pegol <b>Refixia</b>
Reference	Santagostino 2016 [13]	Powell 2013 [15]	Collins 2014 [19]
Antal patienter	N=23	N=27	N=15
Varighed on-demand arm	26 uger (derefter skift til ugentlig profylakse i ≥ 26 uger)	Median 40,9 uger (range, 28-54)	28 uger
Dosis pr. infusion	35 til 50 IU/kg jf. blødningssværhedsgrad	20 til 100 IU/kg jf. blødningssværhedsgrad Moderat/svær blødning: 25-50 IE/kg Svær/livstruende blødning: 50-100 IE/kg	Som udgangspunkt 40 IU/kg Ved svær blødning 80 IU/kg
Antal blødninger	101 (N=23)	n/a (kun angivet for hele studiepopulationen, n=636)	143 (N=14)
ABR	Median (IQR): 19,22 (16,70-25,84)	Annualized (95% CI): 18,67 (14,01–24,89)	Median: 15,58

### 5.3.3 Resultater per effektmål

#### *Antal standarddoser til hæmostase (kritisk)*

De fleste blødninger er velbehandlede på 1-2 doser standard rFIX, men i teorien kunne behandling med et rFIX med forlænget halveringstid medføre, at flere patienter kan behandles med én dosis i stedet for to. Fagudvalget prædefinerede derfor i protokollen én standarddosis, som den mindste klinisk relevante forskel mellem lægemidlerne. Effektmålet opgøres derfor som det samlede antal blødningsepisoder, hvor der er behov for hhv. 1, 2 eller flere standarddoser til behandling af en blødning. Standarddoser til opnåelse af hæmostase (IE/kg) iht. produktresumé fremgår af afsnit 3.3.

Andel af blødninger (%), som har kunnet behandles med hhv. 1, 2 eller flere doser rFIX hos patienter i on-demand behandling i de enkelte studier, fremgår af tabellerne nedenfor.

**Table: Vurdering af antal standarddoser til behandling af blødning med standard rFIX**

Lægemiddel	Nonacog alfa <b>BeneFix</b>				Nonacog gamma <b>Rixubis</b>
Reference	Roth 2001 [26]	Lambert 2007 [23]	Kavakli 2016 [6]	Valentino 2014 [7]	Windyga 2014 [10]
Population	≥ 4 år (n=55)	> 12 år (n=15)	> 12 år (n=25)	> 12 år (n=50)	> 12 år (n=14)
Antal doser til behandling af andel blødninger (%)					
1	80,9 %	81,8 %	82,1 %	n/a <sup>a</sup>	77,6 %*
2	11,6 %	11,6 %	13,6 %		20,9 %*
3	3,6 %	4,2 %	1,8 %		≥ 3 doser: 1,5 %*
4	1,8 %	2,1,8 %	0,6 %		
> 4	2,1 %	1,1%	2,0 %		

n/a: ikke angivet.

<sup>a</sup> Data kun opgjort for hele populationen (on-demand + profylakse arme): 78 % blødninger blev behandlet med 1 dosis. < 1 % blødninger krævede > 4 doser.

\* Angivet i WPAR, median antal infusioner per måned var 2,7 (mean: 3,1 ± 1,2).

**Table: Vurdering af antal standarddoser til behandling af blødning med rFIX med forlænget halveringstid**

Lægemiddel	Albutrepenonacog alfa <b>Idelvion</b>	Eftrenonacog alfa <b>Alprolix</b>	Nonacog beta pegol <b>Refixia</b>
Reference	Santagostino 2016 [13]	Powell 2013 [15]	Collins 2014 [19]
Population	> 12 år (n=23)	> 12 år (n=27)	> 12 år (n=15)
Antal doser til behandling af andel blødninger (%)			
1	94,5 %	93,5 %*	83,9 %
2	4,1 %	5,2 %*	14,0 %
3	> 2 doser: 1,4 %	3,0 %*	0
≥ 4		0*	2,1 %

\*Angivet i EPAR.

Resultaterne viser, at omkring 80 % (78-82 %) af blødningerne kan behandles med én dosis standard rFIX, og 93 til 99 % kunne behandles med to doser.

Selvom der er store forskelle på den mediane dosis, der blev givet i studierne (fra 42,8 til 87,4 IE/kg), giver dette sig ikke udslag i forskelle i effekt for standard rFIX.

For rFIX med forlænget halveringstid ses en større variation mellem præparaterne (84-95 %) ift. antal blødninger, som kan behandles med én dosis, men igen er der stor variation i anvendte doser. Der er ikke data for børn < 12 år.

Alt i alt er der en tendens til, at flere blødningsepisoder kan behandles med én dosis rFIX med forlænget halveringstid end på én dosis standard rFIX, men forskellen er lille og meget usikker. Fagudvalget vurderer derfor, at der for de fleste patienter i on-demand, ikke er nogen fordel ved at skifte til et rFIX med forlænget halveringstid.

#### Andre effektmål

Der var ingen hændelser i form af inhibitor, anafylaksi eller tromboemboli i studierne.

### 5.3.4 Evidensen kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav som følge af fravær af randomiserede studier, hvor præparaterne er direkte sammenlignet indbyrdes samt med moderat risiko for bias i studierne.

### 5.3.5 Øvrige forhold

Da mange patienter i on-demandbehandling ikke når at bruge deres lagerbeholdning inden for holdbarhedstiden, vil kassation af ubrugt præparat, for de fleste patienter, overstige en evt. besparelse ved at kunne behandle med færre doser. Hos enkelte patienter med moderat hæmofili og flere blødninger per år kan det evt. betale sig at skifte til rFIX med forlænget halveringstid.

### 5.3.6 Fra evidens til anbefaling

Der er ikke dokumenteret en klinisk relevant forskel på det kritiske effektmål (antal standarddoser til behandling af blødninger) mellem præparaterne. Der er en tendens til, at flere blødningsepisoder kan behandles med én dosis rFIX med forlænget halveringstid i stedet for med én dosis standard rFIX, men forskellen er lille og meget usikker. Fagudvalget vurderer derfor, at der for de fleste patienter i on-demandbehandling, ikke er nogen fordel ved at skifte til et rFIX med forlænget halveringstid.

### 5.3.7 Medicinrådets anbefaling

- Anvend nonacog alfa (BeneFix) eller nonacog gamma (Rixubis) til patienter i on-demandbehandling med standard rFIX, hvor der er fortsat indikation for on-demandbehandling.
- Overvej et rFIX med forlænget halveringstid hos patienter med moderat hæmofili, der har flere blødninger per år, men ikke er kandidater til profylaktisk behandling.

## 6 Klinisk sammenligningsgrundlag

### Nye patienter som ikke tidligere har været behandlet med FIX (PUP):

- Anvend nonacog alfa (BeneFix), som er det eneste godkendte præparat til PUP.

### 6.1 Ligestillede præparater

For de tidligere behandlede patienter (PTP) er de forskellige rFIX ligestillede valg til følgende populationer:

#### PTP i profylakse med et standard rFIX, hvor der IKKE er lægefaglig indikation\* for skift til et rFIX med forlænget halveringstid

Standard rFIX	Dosis (IE/kg)	Interval	Ugentlig dosis
Nonacog alfa (BeneFix)	40 IE/kg	3,5 dage	80 IE/kg
Nonacog gamma (Rixubis)	40 IE/kg	3,5 dage	80 IE/kg

\* Jf. kriterier for skift. Se i afsnit 6.2

**PTP i profylakse med standard rFIX, hvor der er lægefaglig indikation for skift til et rFIX med forlænget halveringstid**

rFIX med forlænget halveringstid	Dosis (IE/kg)	Interval	Ugentlig dosis
Albutrepenonacog alfa (Idelvion)	35 IE/kg	7 dage	35 IE/kg
Eftrenonacog alfa (Alprolix)	50 IE/kg	7 dage	50 IE/kg
Nonacog beta pegol (Refixia)*	40 IE/kg	7 dage	40 IE/kg

\* Kun børn og voksne > 12 år

**PTP i profylakse med standard rFIX eller rFIX med forlænget halveringstid, hvor der er lægefaglig indikation for skift til et rFIX med høj dalværdi**

et rFIX med høj dalværdi	Dosis (IE/kg)	Interval	Ugentlig dosis
Albutrepenonacog alfa (Idelvion)	35 IE/kg	7 dage	35 IE/kg
Nonacog beta pegol (Refixia)*	40 IE/kg	7 dage	40 IE/kg

\* Kun børn og voksne > 12 år

**Patienter i on-demandbehandling med standard rFIX, hvor der er fortsat indikation for on-demandbehandling**

Standard rFIX	Dosis (IE/kg)*
Nonacog alfa (BeneFix)	1 IE/kg
Nonacog gamma (Rixubis)	1 IE/kg

\* Ligestillede doser. Doseres individuelt efter ønsket faktorniveau (jf. afsnit 3.3)

## 6.2 Ressourceforbrug

Fagudvalget vurderer, at behandlingsforløbet for de indbyrdes ligestillede præparater er det samme, hvorfor der ikke er forskel i de behandlingsrelaterede omkostninger mellem lægemidlerne, udover prisen. Der skal derfor ikke tages hensyn hertil i det udvidede sammenligningsgrundlag.

### *Skift af patienter i profylakse fra et standard rFIX til et andet standard rFIX*

En forudsætning for at skifte på ikke-lægefaglig indikation hos patienter uden tidligere inhibitor, som er i profylaktisk behandling med et standard rFIX, er, at en eventuel besparelse i lægemiddeludgiften, som minimum, står mål med de behandlingsrelaterede omkostninger, der er forbundet med et præparatskifte hos den enkelte patient.

Hos familiemedlemmer/søskende med hæmofili B forudsætter et skift, at alle skifter til samme præparat, så der kun er ét præparat i hjemmet.

Fagudvalget vurderer, at et præparatskifte fra profylakse med ét standard rFIX til et andet standard rFIX medfører:

- Læge og sygeplejersketid til ca. tre ekstra ambulante besøg til:
  - Oplæring af patienten i nyt device (sygeplejerske)
  - 4-10 blodprøvetagninger til genfindning
  - 2 blodprøver til kontrol for inhibitor
  - 1 blodprøve til bestemmelse af dalværdi efter 5 halveringstider (1 prøve)

- Lægeseekretær eller sygeplejerske til administration for opdatering af bløder ID-kort, database med nyt præparatnavn, nyt tolddokument og evt. forsikringsattester (lægeerklæring) i forbindelse med rejser inden for de næste 2 måneder
- Evt. 1 døgn indlæggelse for patienter, som bor langt fra sygehuset
- Patienttid til besøg på sygehus og transporttid, herunder tabt arbejdstid for patient eller pårørende (forældre)
- Patientens transportudgifter
- Kassation/spild af patientens restbeholdning af tidligere faktorprodukt (gennemsnitligt 2 pakninger per patient).

Det ovenstående forløb for skift er det samme, hvad enten man skifter fra nonacog alfa til nonacog gamma eller omvendt.

Da præparatskifte for patienter i fast profylakse er tidskrævende for både patient og sygehus, vil det tage et stykke tid, før alle patienter er skiftet, da der ikke er kapacitet til, at alle patienter kan skifte på en gang.

Set fra et klinisk og patientmæssigt synspunkt finder fagudvalget, at et skift hos patienter i profylakse, som alene er begrundet i mulige besparelser i lægemiddeludgifter, som minimum bør opveje ulemperne og omkostningerne ved skift (oplæring, ekstra ambulante besøg, blodprøver mv.).

Fagudvalget estimerer, at der på landsplan er ca. 15 patienter i profylakse, som kan skifte fra profylakse med ét standard rFIX til et andet standard rFIX, ud fra ovenstående betingelser.

#### *Skift af patienter i on-demandbehandling fra et standard rFIX til et andet standard rFIX*

De fleste patienter i on-demandbehandling administrerer ikke selv deres faktorprodukt. Valg af præparat handler alene om, hvilket præparat patienten har liggende på lager derhjemme. I tilfælde af blødning medbringer patienten præparatet til nærmeste skadestue, som giver patienten infusionen. Skift af patienter i on-demandbehandling kræver derfor ingen ekstra omkostninger til sygehusbesøg eller blodprøver, bortset fra:

- Lægeseekretær eller sygeplejerske til administration for opdatering af bløder ID-kort, database med nyt præparatnavn, nyt tolddokument og evt. forsikringsattester (lægeerklæring) i forbindelse med rejser inden for de næste 2 måneder.

I praksis anbefaler fagudvalget, at patienter i on-demandbehandling skifter præparat, når de har opbrugt deres eksisterende beholdning af faktorpræparat, så spild minimeres mest muligt.

Fagudvalget estimerer, at patienter i on-demandbehandling har et gennemsnitligt årligt forbrug af rFIX per patient svarende til 9 pakker (range 2-20) BeneFix á 2000 IE. Den absolutte besparelse ved skift i denne population er derfor relativt begrænset.

De patienter, der har det laveste forbrug, bør være på det standard FIX, der har længst holdbarhed, og ikke skifte til et standard FIX med kortere holdbarhed. De patienter, der har det højeste forbrug, kan have gavn af FIX med forlænget halveringstid.

Fagudvalget estimerer, at højst halvdelen af patienter i aktuel on-demandbehandling kan skifte fra ét standard rFIX til et andet standard rFIX, såfremt besparelsen opvejer de administrationsomkostninger, der er forbundet med at skifte. Da patienterne med mild hæmofili kun møder til kontrol med op til 2 års interval, vurderer fagudvalget, at et skift hos patienter i on-demandbehandling, som alene er begrundet i mulige besparelser i lægemiddeludgifter, hyppigst bør foregå hver 2. år. Skiftet sker først, når hjemmelageret skal fornyes, for at minimere spild.



### *Beregning af lægemiddelrelaterede omkostninger*

Forholdet mellem sparede lægemiddeludgifter og omkostninger til præparatskift beregnes for en tidshorisont på 2 år og på basis af en gennemsnitsvægt for patienterne på 70 kg.

## 7 Referencer

1. Nordic Hemophilia Council guideline working group. Nordic Hemophilia Guidelines. 2017  
[http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia\\_2017.pdf](http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf)
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;388:187-97.
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af hæmofili (version 1.2). København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2016. 58 s.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 9 s.
5. SBU. Treatment of Hemophilia A and Band von Willebrand Disease. A Systematic Review. May 2011.  
<https://www.sbu.se/contentassets/05a70b4af55c46ffaf17f165e4ccc950/treatment-of-hemophilia-a-and-b.pdf>
6. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You C W, Fuiman J, et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2016;22(3):381-8
7. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith L M, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects.. *Haemophilia* 2014;20(3):398-406
8. Monahan P E, Liesner R, Sullivan S T, Ramirez M E, Kelly P, Roth D A. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010;16(3):460-8.
9. Lambert T, Rothschild C, Volot F, Borel-Derlon A, Trossaert M, Claeysens-Donadel S, et al. A national French noninterventional study to assess the long-term safety and efficacy of reformulated nonacog alfa. *Transfusion* 2017;57(4):1066-71.
10. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas J L, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <=2%) haemophilia B. *Haemophilia* 2014;20(1):15-24.
11. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE et al. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study.. *Haemophilia* 2014;20(3):362-8.
12. Uranski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina F G, Oh M S, et al. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia* 2015;21(2):196-203
13. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761-9.

14. Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, et al. PROLONG-9FP Investigator Study Group. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116(4):659-68.
15. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23
16. Wyrwich KW., Krishnan S, Auguste P, Poon J-L, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 2016;22:866–72
17. Fischer Kathelijjn, Kulkarni Roshni, Nolan Beatrice, Mahlangu Johnny, Rangarajan Savita, Gambino Giulia, Diao Lei, Ramirez-Santiago Alejandra, Pierce Glenn F, and Allen Geoffrey. (2017). Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study.. *The Lancet. Haematology*, 4(2), pp.e75-e82.
18. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perry DJ, Kulkarni R, et al. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. 2017. *Thrombosis and haemostasis*, 117(3);508-18.
19. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014;124(26):3880-86.
20. Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-74.
21. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011;118(10):2695-701
22. Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigmTM4). *Thrombosis research* 2016;141:69-76.
23. Lambert 2007: Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2007;13(3):233-43.
24. Cooley B, Funkhouser W, Monroe D, Ezzell A, Man DM, Lin FC et al. Prophylactic efficacy of BeneFix vs. Alprolix in hemophilia B in mice. *Trombosis and Hemostasis* 2016; 128: 286-92.
25. Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, Humphries TJ, Michaels LA, Mathew P. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. *Haemophilia* 2013;19(1):11-20.
26. Danmarks Bløderforening. Telemedicin i bløderforening. 2017. <http://www.bloderforeningen.dk/telemedicin>
27. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Recombinant Factor IX Study Group. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001;98(13):3600-6.
28. Uijl IEM, Fischer K, Van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011; 17: 41-4.

## 8 Bilag

### 8.1 Fagudvalgets medlemmer og sekretariatets arbejdsgruppe

#### 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>
Jesper Farup Revsholm <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Rune Larsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Anne-Mette Hvas <i>Professor, overlæge</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, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
2 patienter	Danske Patienter

#### Medicinrådets sekretariat

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

## 8.2 Litteratursøgning og udvælgelse

### 8.2.1 Retningslinjer

Der blev foretaget en samlet søgning for alle tre kliniske spørgsmål (PICO) efter retningslinjer på engelsk eller skandinavisk for en 10-årig periode (1. januar 2008 til 14. marts 2018).

#### Søgeord:

ENG: hemophilia OR haemophilia OR "factor VIII" OR "factor 8" OR f8 OR "christmas disease" OR "factor IX" OR "factor 9" OR f9 OR angiohemophilia OR angiohaemophilia OR "vascular pseudohemophilia" OR "von Willebrand" OR "von Willebrands" OR "von Willebrand's"

NO: blødersykdom - hemofili - "faktor VIII" - "faktor 8" - f8 – Christmas - "faktor IX" – "faktor 9" - f9 - angiohemofili – pseudohemofili – Willebrandts – Willebrand - Willebrandt

Der blev i søgningen identificeret én publikation af relevans for fagudvalgets kliniske spørgsmål. Ved nærmere gennemgang af indholdet blev det vurderet, at publikationen mere havde karakter af et systematisk review, hvorfor den blev kvalitetsvurderet med AMSTAR uafhængigt af to personer med en score med henblik på, om litteratursøgningen kunne anvendes som erstatning for egen litteratursøgning for perioden 1985 til 2010 [5]. Publikationen blev vurderet som "high overall confidence", hvorfor den blev anvendt til at inkludere studier publiceret fra 1985 til 2010.

### 8.2.2 Primærlitteratur

Gennemgang af det systematiske review resulterede i inklusion af to studier med relevans for PICO 3 (patienter i on-demandbehandling). I studierne indgik også patienter i profylakse af mulig relevans for PICO 1, men da data for denne patientgruppe ikke var rapporteret selvstændigt, kunne de to studier ikke anvendes til at belyse PICO 1.

Søgningen efter primærlitteratur blev foretaget for perioden 1. januar 2010 til 22. marts 2018 i databaserne:

- MEDLINE via Ovid (inkl. Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- Embase via Ovid
- CENTRAL via Cochrane Library

#### MEDLINE all files via Ovid. Resultater: 141

1. Hemophilia B/
2. (h\*emophilia adj2 b).ti,ab,kf.
3. christmas disease.ti,ab,kf.
4. ((factor or f) adj2 (IX or "9" or nine) adj3 deficien\*).ti,ab,kf.
5. ((f9 or fIX) adj2 deficien\*).ti,ab,kf.

6. or/1-5
7. Factor IX/ and (Recombinant Proteins/ or Recombinant Fusion Proteins/)
8. Factor IX/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use]
9. ((factor or f) adj2 (IX or "9" or nine) adj4 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)).ti,ab,kf.
10. ((fIX or f9) adj4 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)).ti,ab,kf.
11. (rf adj2 (IX or "9" or nine)).ti,ab,kf.
12. (rf9 or rFIX or rIX or r-IX).ti,ab,kf.
13. or/7-12
14. (nonacog alfa\* or nonacog alpha\* or benefix\*).ti,ab,kf,nm.
15. (nonacog gamma\* or rixubis\* or bax326\* or bax-326\*).ti,ab,kf,nm.
16. (eftrenonacog alfa\* or eftrenacog alpha\* or alprolix\* or biib029\* or biib-029\*).ti,ab,kf,nm.
17. ((f or factor) adj2 (IX or ((factor or f) adj2 (IX or "9" or nine) adj4 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)) or nine) adj2 (fc or fusion protein)).ti,ab,kf,nm.
18. (rFIXFc or FIXFc or FIX-Fc or rF9Fc or F9Fc or F9-fc or rIXFc or r-IXfc).ti,ab,kf,nm.
19. (albutrepenonacog alfa\* or albutrepenonacog alpha\* or idelvion\* or csl640\* or CSL-640\* or csl654\* or CSL-654\*).ti,ab,kf,nm.
20. (nonacog beta pegol\* or peg-rfix\* or NN7999\* or nn-7999\* or N9-GP or refixia\* or rebinyn\*).ti,ab,kf,nm.
21. (nonacog adj4 (peg\* or glycopegylated)).ti,ab,kf.
22. or/14-21
23. 13 or 22
24. 6 and 23
25. exp animals/ not humans/
26. 24 not 25
27. remove duplicates from 26
28. limit 27 to yr=2010-2018
29. limit 28 to (adaptive clinical trial or clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or multicenter study or observational study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial)
30. trial.ti.

31. (random\* or placebo).ti,ab.
32. ((clinical or controlled or randomi#ed or multi-cent\* or multicent\* or prospective or comparative or single-arm or intervention\* or open label or longitudinal or crossover or cross over or case-control\* or ((single or doubl\* or triple) adj (mask\* or blind\*)) or observational) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab.
33. (phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab.
34. (postmarketing or post-marketing).ti,ab.
35. 30 or 31 or 32 or 33 or 34
36. 28 and 35
37. 29 or 36

**EMBASE via Ovid. Resultater: 45**

1. hemophilia B/
2. (h\*emophilia adj2 b).ti,ab,kw.
3. christmas disease.ti,ab,kw.
4. ((factor or f) adj2 (IX or "9" or nine) adj3 deficien\*).ti,ab,kw.
5. ((f9 or fIX) adj2 deficien\*).ti,ab,kw.
6. or/1-5
7. recombinant blood clotting factor 9/
8. blood clotting factor 9/dt and recombinant protein/dt
9. recombinant blood clotting factor 9.rn.
10. ((factor or f) adj2 (IX or "9" or nine) adj4 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)).ti,ab,kw.
11. ((fIX or f9) adj4 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)).ti,ab,kw.
12. (rf adj2 (IX or "9" or nine)).ti,ab,kw.
13. (rf9 or rfIX or rIX or r-IX).ti,ab,kw.
14. or/7-13
15. (nonacog alfa\* or nonacog alpha\* or benefix\*).ti,ab,kw,tn.
16. (nonacog gamma\* or rixubis\* or bax326\* or bax-326\*).ti,ab,kw,tn.
17. (eftrenonacog alfa\* or eftrenacog alpha\* or alprolix\* or biib029\* or biib-029\*).ti,ab,kw,tn.

18. ((f or factor) adj2 (IX or ((factor or f) adj2 (IX or "9" or nine) adj4 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)) or nine) adj2 (fc or fusion protein)).ti,ab,kw.
19. (rFIXFc or FIXFc or FIX-Fc or rF9Fc or F9Fc or F9-fc or rIXFc or r-IXfc).ti,ab,kw.
20. (albutrepenonacog alfa\* or albutrepenonacog alpha\* or idelvion\* or csl640\* or CSL-640\* or csl654\* or CSL-654\*).ti,ab,kw,tn.
21. (nonacog beta pegol\* or peg-rfix\* or NN7999\* or nn-7999\* or N9-GP or refixia\* or rebinyyn\*).ti,ab,kw,tn.
22. (nonacog adj4 (peg\* or glycopegylated)).ti,ab,kw.
23. or/15-22
24. 14 or 23
25. 6 and 24
26. exp animal/ not human/
27. 25 not 26
28. remove duplicates from 27
29. limit 28 to yr="2010-Current"
30. conference abstract.st,pt.
31. 29 not 30
32. limit 31 to exclude medline journals

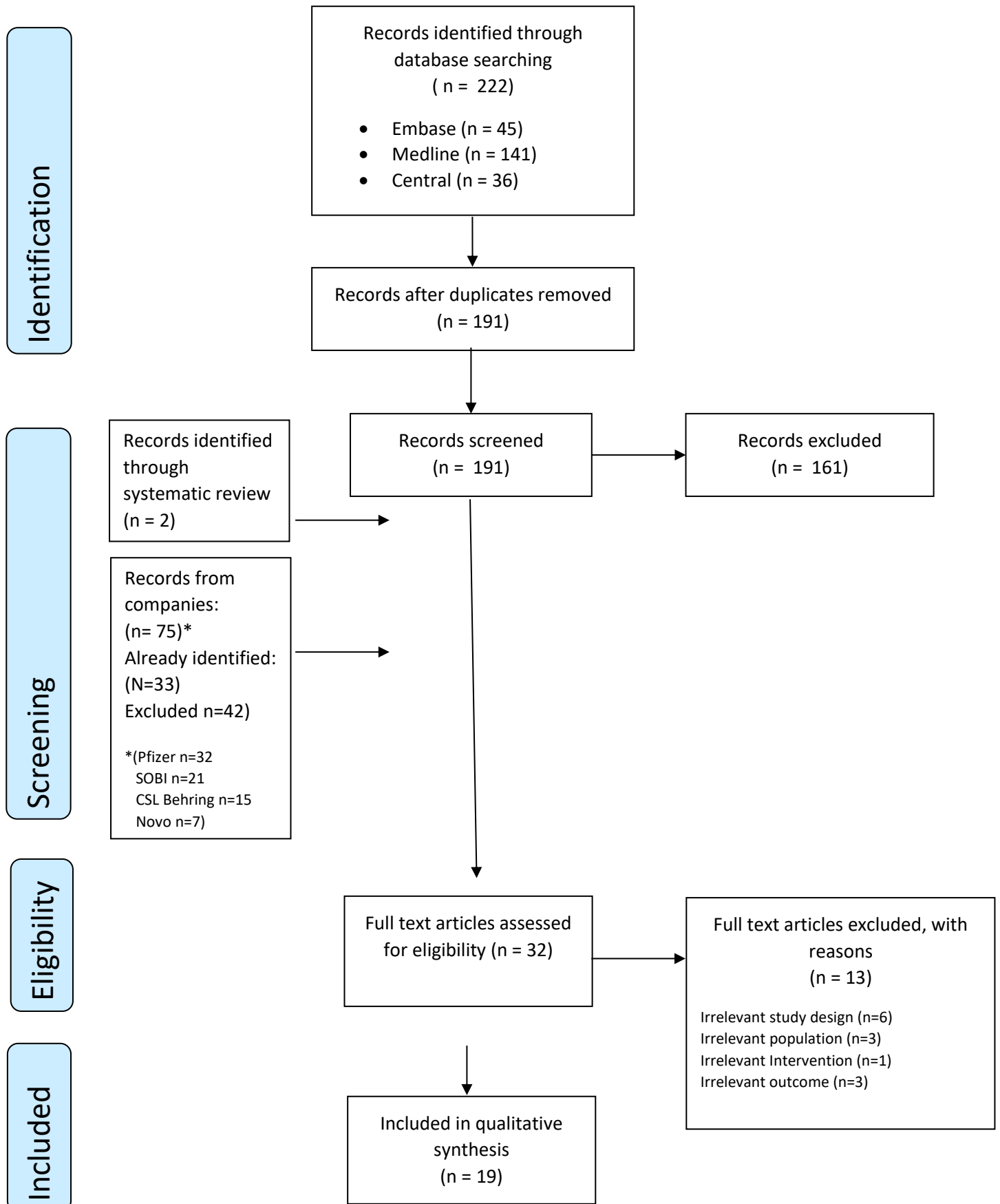
**CENTRAL via Cochrane Library. Resultater: 36**

1. [mh "Hemophilia B"]
2. (h\*emophilia next/1 b):ti,ab,kw
3. ((factor or f) next/1 (IX or "9" or nine) next/2 deficien\*):ti,ab,kw
4. ((f9 or fIX) next/1 deficien\*):ti,ab,kw
5. "christmas disease":ti,ab,kw
6. #1 or #2 or #3 or #4 or #5
7. [mh "Factor IX"] and ([mh "Recombinant Proteins"] or [mh "Recombinant Fusion Proteins"])
8. MeSH descriptor: [Factor IX] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD, Therapeutic use - TU]
9. ((factor or f) next/1 (IX or "9" or nine) next/3 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)):ti,ab,kw

10. ((fIX or f9) next/3 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)):ti,ab,kw
11. (rf next/1 (IX or "9" or nine)):ti,ab,kw
12. (rf9 or rFIX or rIX or r-IX):ti,ab,kw
13. #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
14. (nonacog next alfa\* or nonacog next alpha\* or benefix\*):ti,ab,kw
15. (nonacog next gamma\* or rixubis\* or bax326\* or bax-326\*):ti,ab,kw
16. (eftrenonacog next alfa\* or eftrenacog next alpha\* or alprolix\* or biib029\* or biib-029\*):ti,ab,kw
17. ((f or factor) next/1 (IX or ((factor or f) next/1 (IX or "9" or nine) next/3 (r or recombinant or concentrate\* or product\*)) or nine) next/1 (fc or fusion protein)):ti,ab,kw
18. (rFIXFc or FIXFc or FIX-Fc or rF9Fc or F9Fc or F9-fc or rIXFc or r-IXfc):ti,ab,kw
19. (albutrepenonacog next alfa\* or albutrepenonacog next alpha\* or idelvion\* or csl640\* or CSL-640\* or csl654\* or CSL-654\*):ti,ab,kw
20. (nonacog next/1 pegol\* or "nonacog beta pegol" or peg-rfix\* or NN7999\* or nn-7999\* or N9-GP or refixia\* or rebiny\*):ti,ab,kw
21. (nonacog next/3 (peg\* or glycopegylated)):ti,ab,kw
22. #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
23. #13 or #22
24. #6 and #23 Publication Year from 2010 to 2018
25. "conference abstract":pt
26. #24 not #25 in Trials



### 8.2.3 PRISMA 2009 Flow Diagram



## 8.2.4 Inkluderede studier

Reference	Inkluderet for PICO nr. (1,2 el. 3)
Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer C S, and Yee D L. (2016). Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 22(4), pp.e267-74.	1
Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, Gursel T, Mahlangu J, Matsushita T, Mauser-Bunschoten EP, Oldenburg J, Walsh CE, and Negrier C. (2014). Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood, 124(26), pp.3880-3886.	1, 3
Fischer Kathelij, Kulkarni Roshni, Nolan Beatrice, Mahlangu Johnny, Rangarajan Savita, Gambino Giulia, Diao Lei, Ramirez-Santiago Alejandra, Pierce Glenn F, and Allen Geoffrey. (2017). Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study.. The Lancet. Haematology, 4(2), pp.e75-e82.	1
Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You C W, Fuiman J, Zupancic-Salek S, Abdul Karim, F , and Rendo P. (2016). Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 22(3), pp.381-8.	1, 3
Kenet Gili, Chambost Herve, Male Christoph, Lambert Thierry, Halimeh Susan, Chernova Tatiana, Mancuso Maria Elisa, Curtin Julie, Voigt Christine, Li Yanyan, Jacobs Iris, Santagostino Elena, and PROLONG-9FP Investigator Study Group. (2016). Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial.. Thrombosis and haemostasis, 116(4), pp.659-68.	1
Lambert T1, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia. 2007 May;13(3):233-43.	3
Lambert Thierry, Rothschild Chantal, Volot Fabienne, Borel-Derlon Annie, Trossaert Marc, Claeysens-Donadel Segolene, and Attal Sepideh. (2017). A national French noninterventional study to assess the long-term safety and efficacy of reformulated nonacog alfa.. Transfusion, 57(4), pp.1066-1071.	1
Monahan P E, Liesner R, Sullivan S T, Ramirez M E, Kelly P, and Roth D A. (2010). Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 16(3), pp.460-8.	1
Negrier Claude, Knobe Karin, Tiede Andreas, Giangrande Paul, and Moss Judi. (2011). Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B.. Blood, 118(10), pp.2695-701.	1
Pasi K John, Fischer Kathelij, Ragni Margaret, Nolan Beatrice, Perry David J, Kulkarni Roshni, Ozelo Margareth, Mahlangu Johnny, Shapiro Amy D, Baker Ross I, Bennett Carolyn M, Barnes Christopher, Oldenburg Johannes, Matsushita Tadashi, Yuan Huixing, Ramirez-Santiago Alejandra, Pierce Glenn F, Allen Geoffrey, and Mei Baisong. (2017). Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B.. Thrombosis and haemostasis, 117(3), pp.508-518.	1
Powell Jerry S, Pasi K John, Ragni Margaret V, Ozelo Margareth C, Valentino Leonard A, Mahlangu Johnny N, Josephson Neil C, Perry David, Manco-Johnson Marilyn J, Apte Shashikant, Baker Ross I, Chan Godfrey C, Novitzky Nicolas, Wong Raymond S, Krassova Snejana, Allen Geoffrey, Jiang Haiyan, Innes Alison, Li Shuanglian, Cristiano Lynda M, Goyal	1, 3

Jaya, Sommer Jurg M, Dumont Jennifer A, Nugent Karen, Vigliani Gloria, Brennan Aoife, Luk Alvin, Pierce Glenn F, and B-LONG Investigators. (2013). Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B.. The New England journal of medicine, 369(24), pp.2313-23.	
Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL; Recombinant Factor IX Study Group. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. Blood. 2001 Dec 15;98(13):3600-6.	3
Santagostino Elena, Martinowitz Uri, Lissitchkov Toshko, Pan-Petesht Brigitte, Hanabusa Hideji, Oldenburg Johannes, Boggio Lisa, Negrier Claude, Pabinger Ingrid, von Depka Prondzinski, Mario , Altisent Carmen, Castaman Giancarlo, Yamamoto Koji, Alvarez-Roman Maria-Teresa, Voigt Christine, Blackman Nicole, Jacobs Iris, and PROLONG-9FP Investigators Study Group. (2016). Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial.. Blood, 127(14), pp.1761-9.	1, 3
Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina F G, Oh M S, Chapman M, Pavlova B G, Valenta-Singer B, and Abbuehl B E. (2015). Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 21(2), pp.196-203.	1
Valentino L A, Rusen L, Elezovic I, Smith L M, Korth-Bradley J M, and Rendo P. (2014). Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 20(3), pp.398-406.	1, 3
Windyga J, Lin V W, Epstein J D, Ito D, Xiong Y, Abbuehl B E, and Ramirez J H. (2014). Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 20(3), pp.362-8.	1
Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas J L, Oh M-S, Chapman M, Fritsch S, Pavlova B G, Wong W-Y, and Abbuehl B E. (2014). Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <=2%) haemophilia B.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 20(1), pp.15-24.	1, 3
Wyrwich K W, Krishnan S, Poon J L, Auguste P, von Maltzahn , R , Yu R, von Mackensen , and S . (2015). Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 21(5), pp.578-84.	1
Young Guy, Collins Peter W, Colberg Torben, Chuansumrit Ampaiwan, Hanabusa Hideji, Lentz Steven R, Mahlangu Johnny, Mauser-Bunschoten Evelien P, Negrier Claude, Oldenburg Johannes, Patiroglu Turkan, Santagostino Elena, Tehranchi Ramin, Zak Marek, and Karim Faraizah Abdul. (2016). Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigmTM4).. Thrombosis research, 141, pp.69-76.	1

## 8.2.5 Ekskluderede studier

Reference	Årsag til eksklusion
Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri A, Male C, Mauser-Bunschoten E P, Musso R, Roca C A, Hassoun A, Kollmer C, Charnigo R, Baumann J, and Rendo P. (2012). A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 18(4), pp.503-9.	<i>Intervention ikke relevant</i> Skift fra tidligere BeneFix formulering til reformuleret BeneFix ikke relevant.
Carcao M, Zak M, Abdul Karim, F , Hanabusa H, Kearney S, Lu M-Y, Persson P, Rangarajan S, and Santagostino E. (2016). Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial.. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 14(8), pp.1521-9.	<i>Population ikke relevant</i> Omfatter børn < 12 år. Ikke godkendt indikation for dette lægemiddel.
Hua Baolai, Wu Runhui, Sun FeiFei, Luo Binyu, Alvey Christine, Labadie Robert, Qu Peng Roger, Korth-Bradley Joan M, and Rendo Pablo. (2017). Confirmation of longer FIX activity half-life with prolonged sample collection after single doses of nonacog alfa in patients with haemophilia B.. Thrombosis and haemostasis, 117(6), pp.1052-1057.	<i>Outcome ikke relevant</i> Kun kinetik af standard rFIX.
Iorio Alfonso, Krishnan Sangeeta, Myren Karl-Johan, Lethagen Stefan, McCormick Nora, Yermakov Sander, and Karner Paul. (2017). Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption.. Journal of medical economics, 20(4), pp.337-344.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Meta-analyse af standard vs. forlænget t½ rFIXFc (Alprolix).
Ivens I A, Baumann A, McDonald T A, Humphries T J, Michaels L A, and Mathew P. (2013). PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 19(1), pp.11-20.	<i>Ikke studie</i> Oversigtsartikel vedr. PEG. Anvendt som baggrundsinformation.
Korth-Bradley Joan M, Rendo Pablo, Smith Lynne, and Altisent Carmen. (2016). Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Nonacog Alfa in Previously Treated Patients with Moderately Severe to Severe Hemophilia B.. Clinical therapeutics, 38(4), pp.936-44.	<i>Outcome ikke relevant</i> Kun kinetik af standard rFIX.
Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, Jacobs I, Wuerfel T, and Santagostino E. (2015). Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 21(6), pp.784-90.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Fase I/II studie, bidrager ikke med yderligere ift. fase III studiet.
Nummi V, Jouppila A, and Lassila R. (2017). Monitoring once-weekly recombinant factor IX prophylaxis in hemophilia B with thrombin generation assay and factor IX activity.. International journal of laboratory hematology, 39(4), pp.359-368.	<i>Outcome ikke relevant</i> Kinetik af standard rFIX.
Santagostino Elena, Negrier Claude, Klamroth Robert, Tiede Andreas, Pabinger-Fasching Ingrid, Voigt Christine, Jacobs Iris, and Morfini Massimo. (2012). Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients.. Blood, 120(12), pp.2405-11.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Kinetik bidrager ikke med yderligere ift. fase IIIstudiet.
Shapiro Amy D, Ragni Margaret V, Valentino Leonard A, Key Nigel S, Josephson Neil C, Powell Jerry S, Cheng Gregory, Thompson Arthur R, Goyal Jaya, Tubridy Karen L, Peters Robert T, Dumont Jennifer A, Ewart Donald, Li Lian, Hallen Bengt, Gozzi Peter, Bitonti Alan J, Jiang Haiyan, Luk Alvin, and Pierce Glenn F. (2012). Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients.. Blood, 119(3), pp.666-72.	<i>Population ikke relevant</i> Omfatter kun tidligere ubehandlede patienter (PUP) og falder således uden for PICO.

<p>Solano Trujillo, M H, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas J L, Perina F G, Urasinski T, Oh M, Knowlton W B, Valenta-Singer B, Pavlova B G, and Abbuehl B. (2014). Safe switching from a pdFIX (Immunine) to a rFIX (Bax326).. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 20(5), pp.674-81.</p>	<p><i>Population ikke relevant</i> Skift fra plasmaderiveret til rFIX hos en selekteret patientpopulation.</p>
<p>Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen W H O, Kearney S, Matsushita T, Negrier C, Oldenburg J, Santagostino E, and Young G. (2017). Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials.. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 23(4), pp.547-555.</p>	<p><i>Studiedesign ikke relevant</i> Kinetik fra to fase II studier, bidrager ikke med noget ift. originalstudierne.</p>
<p>Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, Jacobs I, Santagostino E, Voigt C, Feussner A, Morfini M, and Sidhu J. (2016). Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B.. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 14(11), pp.2132-2140.</p>	<p><i>Studiedesign ikke relevant</i> Simuleret kinetik.</p>

### 8.3 Risiko for bias i studierne

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

Rixubis, [NCT01174446](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01174446)

([Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe \(FIX level <1%\) or moderately severe \(FIX level ≤ 2%\) haemophilia B, Windyga et al., 2014](#);

[Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study, Windyga et al., 2014](#))

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	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"> <li>Moderate</li> </ul>	The study included a randomized, blinded segment that was comparing BAX326 with the comparator, and an open label prophylaxis treatment segment. Criteria for assigning patients into the segments is not described, and therefore there is a risk of selection bias.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	55 (93 %) out of 59 patients treated with prophylaxis completed the study. There is a low risk of bias due to missing data.
<b>Measured outcomes</b>		
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate and the quality of life are according to the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>Concern regarding potential confounding and selection bias for the treatment assignment. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.</b>

Rixubis, [NCT01488994](#)

([Recombinant factor IX \(BAX326\) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial, Urasinski et al., 2015](#))

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	As the study is not controlled, there is risk of bias regarding potential confounders per definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	As this is a prospective, non-controlled study, a moderate risk of bias is introduced by the study design itself.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	All 23 patients were included in analyses, which suggests low risk of bias.
<b>Measured outcomes</b>		
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according to the standard practice reported by either patient, patient's legal representative or hospital personnel. Quality of life was measured through PedsQL and Haemo-QoL, but was not reported. This inconsistency in reporting, as well as patient-reporting is a source of moderate risk of bias.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>There is a moderate risk of bias regarding potential confounding, regarding the selection of participants into the study, and due to patient-reported outcomes.</b>

BeneFIX

[\(Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B, Lambert et al., 2007\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	As the part of the study that is of interest here (on-demand treatment) could be classified as a single arm, there is a moderate risk of bias in confounding.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The selection of patients to the study is clearly described and there is a low risk of bias in that regard.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is relatively well described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests bias regarding the deviations from intended interventions.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests possibility of bias due to missing data. The on-demand treatment was initially prescribed to three subjects, with another four receiving it later in the process.
<b>Measured outcomes</b>		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern, even though some of the adverse events are patient-reported. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	There is a low risk of bias regarding the selection of reported results.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	<b>Moderate concern regarding potential confounding. Moreover, the main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.</b>



Nonacog alfa, [NCT01335061](#)

[\(Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B, Kavakli et al., 2016\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	There is a moderate risk of bias due to the nature of the study (single arm) by definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	There is a low risk of bias in the selection of participants, also due to the fact of the participants being enrolled to the study at 17 centers.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The on-demand part of the study is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	There is no concern of bias due to deviations from intended interventions.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	All 25 patients were included in analyses, so the risk of bias due to missing data is low.
<b>Measured outcomes</b>		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	As some of the adverse events are patient-reported, and are recorded by patients writing diaries, there is a moderate risk of bias.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The results are reported in all the primary and secondary endpoints, which suggests a low risk of bias.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	<b>The overall bias is moderate due to the design of the study (single arm) and the patient-reported outcomes (ABR, AEs).</b>

Nonacog alfa [NCT00835068](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00835068)

[\(A national French noninterventional study to assess the longterm safety and efficacy of reformulated nonacog alfa, Lambert et al., 2017\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	There is a moderate risk of bias due to the nature of the study (uncontrolled, observational) by definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	There is a low risk of bias in the selection of participants. Note that the number of patients that could be included in the study was too low to obtain a high study power.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	As the study is observational (i.e. non-interventional), there is a low risk of deviations from intended interventions.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Even though all 58 patients were included in analyses, 19.0% of patients prematurely discontinued the study, and only 53 patients were followed 1 year or more, which poses a moderate risk of bias.
<b>Measured outcomes</b>		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern, even though some of the adverse events are patient-reported. All adverse events were recorded, independently on their relation to the drug.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	There is a low risk of bias regarding the selection of reported results.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	<b>Concern regarding potential confounding and missing data. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.</b>

BeneFIX

[\(Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B, Mohanan et al., 2010\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	As the study is single arm, the risk of bias of confounding is moderate per definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that there could be a risk of bias regarding the selection of participants.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is relatively well defined.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear</li> </ul>	Even though the interventions are quite well defined, the missing detailed description of the study execution poses an unclear risk.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	All 25 subjects received at least one dose of the treatment, and 23 of them completed the study.
<b>Measured outcomes</b>		
Patient-reported outcomes (ABR, Adverse events)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests bias in the selection of reported results.
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>Moderate concern regarding potential confounding and an unclear concern regarding the deviations from the intended interventions. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.</b>

[\(Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates, Roth et al., 2001\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	It is not possible to assess confounding in a single arm study, and therefore there is a risk of bias per definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that there is bias regarding the selection of participants into the study.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unclear</li> </ul>	There was a subgroup of 6 subjects that consented to additional testing of D-dimer, which could be only a slight deviation from the intended interventions, but it could at the same time pose a moderate risk of bias, if unplanned.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	56 out of 57 subjects were treated, one person withdrew consent. 50/56 completed the 24-month study.
<b>Measured outcomes</b>		
Patient reported outcomes (ABR, Adverse events)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias. Some of the adverse events are patient-reported as well, even though inhibitor is detected via clinical laboratory tests and therefore does not increase the risk of bias.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests bias in the selection of reported results.
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>Due to the study design, there is a concern regarding confounding and deviations from intended interventions. There is also a moderate concern regarding the patient-reported outcomes, i.e. ABR and some of the adverse events.</b>

BeneFIX, [NCT00364182](#)

([Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects, Valentino et al., 2014](#))

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Due to the research question, we only look at one arm of the study. Therefore, it is not possible to assess confounding and there is a risk of bias per definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests a bias regarding the selection of participants.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Out of 50 patients that received $\geq 1$ dose of study drug, 41 (82%) finished the study. This is relatively low percentage to be able to say that the risk of bias is low, and we therefore assume a moderate risk of bias.
<b>Measured outcomes</b>		
Patient reported outcomes (ABR, Adverse events)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Concern regarding patient-reported outcomes. The data was gathered via electronic diaries, which were filled in by individual patients.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests bias in the selection of reported results.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	<b>Concern regarding potential confounding and patient-reported outcomes.</b>

REFIXIA PARADIGM 2 clinical study [3,6]

Paradigm 2 is also being assessed via ROBINS-I tool, as we are not interested in comparing the two randomized prophylactic regimens of 10 IU/kg and 40 IU/kg.

Bias	Risk of bias	Elaboration
<b>Confounding</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No information, potentially serious</li> </ul>	Concern regarding adequate control of potential confounding factors (e.g., prior treatment regimen, age at first treatment, severe bleeding phenotype). There is no information on confounder control and methods considered to minimize this risk.
<b>Selection of participants into the study</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Patient and investigator decided at screening which treatment regimen (prophylaxis or on-demand) would be used, hence there is risk of self-selection (risk of overestimating results). Selection of participants is nonetheless in accordance with EMA criteria.
<b>Classification of interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly described.
<b>Deviations from intended interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention (cf. supplemental appendix).
<b>Missing data</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	All assigned patients were included in analyses (n=29).
<b>Measured outcomes</b>		
FIX trough value	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	FIX trough value is detected via clinical laboratory test.
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Bleeding episodes and quality of life [6] are self-reported in accordance with standard practice.
Adverse events (inhibitor, anaphylaxis, thromboembolic events)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests. Anaphylaxis and thromboembolic events are treatment emergent.
<b>Selection of reported results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Patient-reported quality of life are not predefined in the study protocol (Clinicaltrials.gov ID NCT01333111).
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>Concern regarding potential confounding. The main outcome of interest, annual bleeding rate, is patient self-reported and a subjective evaluation (the course of a bleed is uncertain).</b>

ALPROLIX B-LONG clinical study [4,7]

Bias	Risk of bias	Elaboration
<b>Confounding</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate, potentially serious</li> </ul>	Treatment assignments were performed in a nonrandomized manner. This potential of bias is acknowledged. Efforts were made to balance the prophylactic treatment groups with respect to prior, regimens and the history of bleeding.
<b>Selection of participants into the study</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Subgroup analyses limiting the comparison to participants who had received episodic treatment before study entry, are reported to show equivalent results. Allowing participants to elect to enter a prophylactic group may however still introduce self-selection bias (risk of overestimating results). Selection of participants is nonetheless in accordance with EMA criteria.
<b>Classification of interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly described.
<b>Deviations from intended interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention (cf. supplemental material).
<b>Missing data</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	All assigned patients were included in analyses (n=63).
<b>Measured outcomes</b>		
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Bleeding episodes and quality of life[7] are self-reported, in accordance with standard practice.
Adverse events (inhibitor, anaphylaxis, thromboembolic events)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests. Anaphylaxis and thromboembolic events are treatment emergent.
<b>Selection of reported results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests bias. Reported results match study protocol. (Clinicaltrials.gov ID NCT01027364)
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>Efforts were done to address risk of confounding, but concern remains. The main outcome of interest, annual bleeding rate, is patient self-reported and a subjective evaluation (the course of a bleed is uncertain).</b>

IDELVION PROLONG-9FP clinical study [5]

Bias	Risk of bias	Elaboration
<b>Confounding</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No information, potentially serious</li> </ul>	Assignment to either a prophylaxis or on-demand group was not random. There is no information on confounder control and potential risk of confounding.
<b>Selection of participants into the study</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Patients were assigned to either prophylaxis or on-demand based on previous treatment regimen, only patients who were previously receiving on-demand treatment were eligible for on-demand group assignment. Selection of participants is nonetheless in accordance with EMA criteria.
<b>Classification of interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is clearly described.
<b>Deviations from intended interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
<b>Missing data</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	All assigned patients were included in analyses (n=40).
<b>Measured outcomes</b>		
FIX trough value	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	FIX trough value is detected via clinical laboratory test.
Patient reported outcome (ABR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Bleeding episodes are self-reported, in accordance with standard practice.
Adverse events (inhibitor, anaphylaxis, thromboembolic events)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests. Anaphylaxis and thromboembolic events are treatment emergent.
<b>Selection of reported results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	Nothing suggests bias in selection of reported results (Clinicaltrials.gov ID NCT01496274, obs. different that the one reported in study).
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>Concern regarding potential confounding. The main outcome of interest, annual bleeding rate, is patient self-reported and a subjective evaluation (the course of a bleed is uncertain).</b>



[Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin \(rIX-FP\) in children](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	There is a moderate risk of bias due to the nature of the study (open-label single arm) by definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The selection of patients to the study is clearly described and there is a low risk of bias in that regard (88.9 % had previous prophylaxis regimen, majority with a twice weekly regimen).
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is relatively well described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	There is no concern of bias due to deviations from intended interventions.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	All 27 patients completed the study and were included in analyses, so the risk of bias due to missing data is low.
<b>Measured outcomes</b>		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern, even though some of the adverse events are patient-reported. Inhibitor is detected via laboratory tests.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	<p>The results are reported in all the primary and secondary endpoints, which suggests a low risk of bias.</p> <p>However, quality of life measurements and activity levels are collected at screening and end of study, but not reported. Hence moderate risk of bias.</p>
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	<b>Moderate concern regarding potential confounding. Inherent challenges and limitations of</b>

		clinical trials in haemophilia B are amplified in a paediatric study. Moreover, the main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective. Selection of reported results
--	--	---

Alprolix børnestudiet, [NCT01440946](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01440946)

[Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B \(Kids B-LONG\): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	There is a moderate risk of bias due to the nature of the study (open-label single arm) by definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The selection of patients to the study is clearly described and there is a low risk of bias in that regard (100 % had previous prophylaxis regimen, majority with a twice weekly regimen).
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	The intervention is relatively well described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	There is no concern of bias due to deviations from intended interventions.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	All 30 patients were included in analyses, so the risk of bias due to missing data is low.
<b>Measured outcomes</b>		
ABR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>	Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias. Treatment and bleeding data were collected via electronic diary with monthly checks for accuracy and completeness.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>	No concern, even though patient report adverse events, which are recorded as mild, moderate, or

		severe by investigator. Inhibitor is detected via laboratory tests.
<b>Selection of reported results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Low</b></li> </ul>	The results are reported in all the primary and secondary endpoints, which suggests low risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul>	<b>Moderate concern regarding potential confounding. Inherent challenges and limitations of clinical trials in haemophilia B are amplified in a paediatric study. Moreover, the main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.</b>

## 8.4 Lægemiddelhåndtering og risiko for medicineringsfejl

Der er foretaget en struktureret gennemgang for følgende aspekter:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Infusionshastighed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Medfølgende utensilier (spritswap, kanyler, plaster).

### *Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)*

Fagudvalget finder ikke anledning til bekymring omkring den anvendte virusinaktiveringsmetode ved fremstilling af de forskellige rFIX-produkter.

### *Opbevaringsbetingelser og holdbarhed*

Hvis faktorproduktet har kortvarig holdbarhed uden for køleskab, kan det have betydning for patientens livsstil, almindelige daglige gøremål, rejser osv. Tiden, som de forskellige faktorprodukter kan opbevares uden for køleskab, varierer fra 6-39 mdr. afhængig af det valgte præparat. Fagudvalget vurderer, at 6 mdrs. holdbarhed uden for køleskab er tilstrækkeligt for langt de fleste patienter i profylakse.

For patienter i on-demandbehandling, som anvender mindre end 2 pakninger Rixubis per år, kan forskellen i holdbarhed udenfor køleskab (6 mdr.) betyde mere kassation af flere ubrugte pakninger, end hvis patienten anvendte BeneFix, hvor holdbarheden er 2 år uden for køleskab.

Holdbarheden ved stuetemperatur efter rekonstitution varierer fra 3-8 timer. Fagudvalget vurderer, at der sjældent vil være behov for at rekonstituere faktorproduktet flere timer i forvejen, hvorfor 3 timers holdbarhed efter rekonstitution er tilstrækkeligt for de fleste patienter.

### *Rekonstitutionssystem (device)*

Det er fagudvalgets kliniske erfaring, at der kan være forskelle i patienternes præferencer for forskellige devices. Patienterne i profylaktisk behandling bliver grundigt oplært og dermed fortrolige med det pågældende device. Risikoen for fejl ved opblanding og indgift opstår typisk, når plejepersonale på afdelinger, der ikke rutinemæssigt håndterer produkterne, skal varetage rekonstitutionen.

### *Infusionshastighed*

Fagudvalget vurderer, at infusionshastigheden ikke adskiller sig væsentligt imellem produkterne.

### *Tilgængelighed af forskellige styrker*

Fagudvalget bemærker, at nonacog beta pegol (Refixia) og albutrepenonacog alfa (Idelvion) ikke, som de øvrige produkter, findes i styrken 3000 IE, hvorfor man hos personer, som vejer mere end 50-60 kg, kan være nødt til kombinere to forskellige styrker. Fagudvalget vurderer, at der kan være patienter, som vil foretrække at anvende et produkt med én fremfor to styrker.

### *Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)*

Faktoraktiviteten af de enkelte rFIX monitoreres rutinemæssigt med henblik på dosisjustering iht. angivelsen i de respektive produktresuméer. Selvom produktresuméet for nonacog beta pegol ikke anbefaler rutinemæssig monitorering af faktoraktiviteten, finder fagudvalget, at dette er nødvendigt.

Idet begge hæmofilcentre i Danmark vil have adgang til de nødvendige analyser, vurderer fagudvalget, at analysemetoden ikke har betydning for valg mellem de forskellige rFIX-produkter.

#### Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster)

Der er forskel mellem produkterne, ift. om der medfølger utensilier med pakningen (kanyler, sterile swaps, gazeplaster). Der kan være risiko for, at patienten glemmer pakken med utensilier, når patienten skal medbringe sin medicin, hvorfor det er en fordel, hvis utensilier medfølger pakningen. Fagudvalget vurderer dog, at dette forhold ikke i sig selv vægter tilstrækkeligt tungt til at foretrække produkter med medfølgende utensilier frem for andre. Ved vægtning af omkostninger skal der medregnes omkostninger til utensilier, hvis de ikke leveres gratis samt evt. ressourceforbrug til pakning af disse.

#### Tabelloversigter over aktuelt markedsførte rFIX-produkter i Danmark til behandling af hæmofili B.

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
<b>Rekombinante FIX præparater</b>									
<b>B02BD04</b>	Alprolix	Eftrenonacog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (15 nm filter)	-
	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	CSL Behring	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltration	-
	Refixia	Nonacog beta pegol	Novo Nordisk A/S	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, nanofiltration (20 nm filter)	-
	Rixubis	Nonacog gamma	Baxalta	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Opløsningsmiddel, nanofiltration (15 nm filter)	-
	BeneFix	Nonacog alfa	Pfizer	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Nanofiltration	-

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

Tabel 2: Produktstyrker og –holdbarhed

ATC		Styrke						Holdbarhed		
		250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	3000 IE	I køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
<b>Faktor IX</b>										
<b>B02BD04</b>	Alprolix	x	x	x		x	x	48 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤ 30°C	6 timer ≤ 30°C
	Idelvion	x	x	x		x		Ej relevant	24 mdr. ≤ 25°C (250/500 IE) 36 mdr. ≤ 25°C (1000/2000 IE)	8 timer ≤ 25°C
	Refixia		x	x		x		48 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤ 30°C	24 timer 2-8°C 4 timer ≤ 30°C
	Rixubis	x	x	x		x	x	24 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤ 30 °C	3 timer ≤ 30°C
	BeneFix	x	x	x		x	x	Ej relevant	24 mdr. ≤ 30°C	3 timer ≤ 25°C

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

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