

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

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

## Indhold

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

## Forkortelser

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

## 1 Formål

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

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

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

## 2 Baggrund

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

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

## 3 Nuværende behandling

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

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

---

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

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

### 3.1 Damoctocog alfa pegol

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

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

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

## 4 Kliniske spørgsmål

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

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

### 4.1 Klinisk spørgsmål

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

##### *Population*

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

##### *Intervention*

Damoctocog alfa pegol (Jivi).

##### *Komparator*

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

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

##### *Effektmål*

Se tabel 1.

## 4.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Begrundelsen er uddybet i det efterfølgende afsnit.

Derudover finder fagudvalget, at der er en række lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser, som kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer, og som derfor også må tages i betragtning (se afsnit 6).

Tabel 1: Valgte effektmål

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

### Kritiske effektmål

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

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

#### Inhibitor

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

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

### *Vigtige effektmål*

#### **Alvorlig venøs tromboemboli**

Behandling med FVIII er sjældent forbundet med venøse tromboemboliske episoder (proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller andre vitale organer). Fagudvalget finder derfor, at fund af ét alvorligt tilfælde hos en patient uden kardiovaskulære risikofaktorer vil vække bekymring, men det kan være tilfældigt, at der er et fund i det ene studie og ikke i det andet. To tilfælde vil i alle tilfælde være kritisk, hvorfor fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel til to hændelser.

#### **Livskvalitet**

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

HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL er udviklet i to versioner til henholdsvis børn/unge (4-16 år) og til voksne ( $\geq 17$  år). Det omfatter bl.a. spørgsmål om fysisk helbred, generelt velbefindende, forhold til familie og venner, sport, behandling mv. Patientens score måles på en skala fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).

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

### *Mindre vigtige effektmål*

#### **Dalværdi**

Dalværdi (trough level) udtrykker plasmakoncentrationen af FVIII på tidspunktet umiddelbart før næste dosis og er udtryk for lægemidlets tilstrækkelige terapeutiske niveau. Dalværdien kan således anses som en surrogatmarkør for risikoen for blødning, om end der ikke er vist nogen sikker sammenhæng ift. prædiktion af ABR eller senere ledskader.

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

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

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

## 5 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

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

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

### *Søgetermer*

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

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

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

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

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

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

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

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

## 6 Databehandling/analyse

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

## 7 Andre overvejelser

I RADS-behandlingsvejledningen er der foretaget en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Fagudvalget finder fortsat, at disse er relevante.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for damoctocog alfa pegol:

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

- Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster).

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

## 8 Referencer

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

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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

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

### Medicinrådets sekretariat

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

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

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

Forkortelser: HEK (Human Embryonic Kidney)

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

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

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

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

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

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