

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B

Handelsnavn	Refixia
Generisk navn	Nonacog beta pegol
Firma	Novo Nordisk Scandinavia AB
ATC-kode	B02BD04
Virkningsmekanisme	Rekombinant faktor IX præparat (rFIX) med forlænget halveringstid.
Administration/dosis	Administration er intravenøs injektion. Dosis til profylakse er 40 IE/kg kropsvægt én gang ugentligt.
EMA-Indikation	Behandling og profylakse af blødninger hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat).
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter fra 12 år med hæmofili B, som tidligere er behandlet med FIX præparat i profylakse (mere end 50 behandlingsdage).
Godkendelsesdato	9. november 2017
Offentliggørelsesdato	9. november 2017
Dokumentnummer	9715
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1	

Medicinerådets konklusion

Medicinerådet vurderer, at profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter med hæmofili B fra 12 år giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ift. eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid (meget lav evidenskvalitet).
- **Ingen klinisk merværdi** for subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi ift. rFIX-præparatet Idelvion, som er det aktuelt anbefalede lægemiddel til denne patientgruppe (meget lav evidenskvalitet).

Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinerådet:

Medicinerådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales til ibrugtagning som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

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

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

Forkortelser

ABR:	Annual bleeding rate, dvs. antal blødninger registreret i studieperioden omregnet til per år
CI:	95 % konfidensinterval
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
FIX:	Koagulationsfaktor IX
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System (system til vurdering af evidens)
IE:	Internationale enheder
IQR:	Interkvartil range
KIE:	Kilo internationale enheder
PEG:	Polyethylenglycol
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PTP:	Previously treated patients, dvs. patienter, som tidligere er behandlet med FIX præparater
PUP:	Previously untreated patients, dvs. tidligere ubehandlede patienter. I praksis er tidligere ubehandlede patienter med hæmofili oftest små børn
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie
rFIX:	Rekombinant fremstillet FIX
SAE:	Serious Adverse Event, dvs. alvorlig bivirkning/hændelse

Indhold

1	Baggrund.....	5
1.1	Nonacog beta pegol (Refixia)	5
2	Formål.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Klinisk merværdi	7
5.1	Gennemgang af studier	7
5.2	Resultater og vurdering	9
5.3	Evidensens kvalitet	12
5.4	Øvrige overvejelser.....	13
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	15
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	15
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	16
9	Referencer	16
10	Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11	Bilag 2 - Evidensvurdering	19

1 Baggrund

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

Sygdomsprævalensen er 1/30.000 drenge, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. 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 ved tegn på opstået blødning [2].

Behandlingen omfatter infusion af rekombinant koagulationsfaktor IX profylaktisk eller on-demand. Patienter med svær hæmofili tilbydes profylaktisk hjemmebehandling på tidspunktet for eller før den første ledblødning og fortsætter livslangt med henblik på at undgå gentagne ledblødninger og dermed forebygge senere ledskeer og deraf invaliditet. Alle hæmofilipatienter er tilknyttet et af de to nationale hæmofilicentre.

Iht. RADS behandlingsvejledning fra 2016 [2] anbefales langtidsvirkende rekombinant FIX (rFIX) til behandling af tidligere behandlede patienter med hæmofili B (PTP, previously treated patients), hvilket skyldes den betydelig længere halveringstid og lavere årlige blødningsrate end ved behandling med standard rFIX.

Aktuelt anvendes eftrenonacog alfa (Alprolix) som førstevalg til minimum 75 % af populationen, som opfylder kriterier for behandlingsskift. Ved behov for særlig høj dalværdi (trough value) foretrækkes albutrepenonacog alfa (Idelvion) dog fremfor Alprolix. Derudover kan der være individuelle patientforhold, som har betydning for valg af behandlingsprodukt. Behandlingsskift sker alene på lægefaglig indikation [2].

1.1 Nonacog beta pegol (Refixia)

Refixia er et rekombinant FIX-produkt med forlænget halveringstid. Det aktive stof i Refixia er nonacog beta pegol, som er et rekombinant FIX-molekyle konjugeret kovalent til 40 kDa polyethylenglycol (PEG). Refixia er indiceret til forebyggende og akut behandling af blødning samt til brug i forbindelse med operationer hos unge (12 år og derover) og voksne patienter med hæmofili B.

Refixia indgives ved intravenøs bolusinjektion over flere minutter. Profylaktisk dosis hos både børn og voksne er 40 IE/kg én gang ugentligt. Refixia er ikke indiceret til tidligere ubehandlede patienter (PUP, previously untreated patients) eller børn under 12 år, idet sikkerhed og virkning af lægemidlet hos disse ikke er klarlagt.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål at vurdere den kliniske merværdi af Refixia med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale ibrugtagning af Refixia som standardbehandling til patienter fra 12 år med hæmofili B.

3 Metode

Medicinerådet har vurderet, om ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B", som blev godkendt af Medicinerådet den 30. august 2017 (protokollen findes på Medicinerådets hjemmeside). Medicinerådet har den 18. september 2017 modtaget en endelig ansøgning.

4 Litteratursøgning

Der foreligger ikke randomiserede kontrollerede studier (RCT) af Refixia sammenlignet med relevant komparator.

Ansøgers litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for Refixia, Alprolix og Idelvion, hvilket har resulteret i inklusion af de tre hovedstudier, som ligger til grund for EMA's godkendelse af lægemidlerne:

1. *Paradigm 2* studiet af Refixia (Collins 2014 [3])
2. *B-LONG* studiet af Alprolix (Powell 2013 [4])
3. *PROLONG-9FP* studiet af Idelvion (Santagostino 2016 [5]).

Derudover er der to publikationer, der specifikt rapporterer livskvalitetsdata fra ovennævnte hovedstudier af hhv. Refixia (Chowdary 2016 [6]) og Alprolix (Wyrwich 2016 [7]).

Medicinerådets sekretariat har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning.

Fra evidens til kategori

Medicinerådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål defineret i protokollen. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de mindre vigtige indgår ikke.

Kategorisering af den kliniske merværdi foretages som udgangspunkt på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

Hvad er den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter (PTP) med hæmofili B fra 12 år og derover i forhold til de eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid?

Medicinerådet vurderer, at profylaktisk behandling med Refixia til tidligere behandlede patienter med hæmofili B fra 12 år og derover **ingen klinisk merværdi giver** for patienterne ift. eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

5.1 Gennemgang af studier

Forsøgsdesignet for de tre inkluderede hovedstudier er i tråd med EMA's krav til godkendelse af nye hæmofilipræparater.

Forsøgsdesignet for de tre studier er forskelligt, men vurderes alle som værende observationelle data.

Studiet af Refixia har tre behandlingsarme. Patient og behandler besluttede først, om patienten skulle allokeres til profylakse eller on-demand behandling. Patienter, som valgte profylakse, blev efterfølgende randomiseret til ugentlig profylakse med Refixia 10 eller 40 IE/kg. Kun behandlingsarmen med profylakse 40 IE/kg per uge indgår i Medicinerådets vurdering.

Studiet af Alprolix er et ikke-randomiseret studie. Patienterne blev allokeret af behandleren til en af fire behandlingsarme afhængig af, hvad der var klinikens standardbehandling. Kun data for den behandlingsarm, som omfattede ugentlig profylakse med Alprolix 50 IE/kg, indgår i Medicinerådets vurdering.

Studiet af Idelvion er et ikke-randomiseret studie. Patienter, som alle tidligere havde været i profylakse, blev af behandleren allokeret til ugentlig profylakse med 35 til 50 IE/kg Idelvion. Efter 26 uger overgik en del af patienterne til dosering med 75 IE/kg hver 10. eller 14. dag. Kun data for den ugentlige dosering indgår i Medicinerådets vurdering. Studiet indeholdt desuden en behandlingsarm med on-demand behandling.

Risiko for bias

Risiko for bias i hvert studie er vurderet ved hjælp af Robins-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions), som er en tjekliste beregnet til observationelle studier. Robins-I skemaer for de tre hovedstudier er at finde i bilag 2: Evidensvurdering, Risk of bias.

Samlet set er der i alle tre studier grund til bekymring omkring potentiel risiko for confounding og selektion af patienter til behandling med profylakse, idet tildelingen af behandling ikke er foregået ved tilfældighed, men er en beslutning truffet i fællesskab læge-patient, hvilket kan give usikkerhed om de angivne estimater. Selektion af patienter er et mindre problem i studiet af Idelvion, hvor kun patienter, som tidligere har modtaget profylaktisk behandling, kan indgå i profylaksebehandlingsarmen. Blødningsraten er

patient-rapporteret, hvilket er forbundet med en vis usikkerhed. Risikoen for bias er samlet vurderet "moderat" for alle tre studier (se bilag 2: Evidensvurdering, Risk of bias).

Studiekarakteristika og baselinedata

Fælles for studierne var, at patienterne skulle være mindst 12 eller 13 år og tidligere behandlet med FIX-præparater svarende til mindst 100-150 eksponeringsdage. Patienterne med tidligere inhibitor, anafylaksi, tromboemboliske hændelser eller ukontrolleret HIV-infektion (CD4-celleltal < 200 celler/mikroL) blev ekskluderet.

Fagudvalgets valgte effektmål ABR, inhibitor, anafylaksi og tromboemboliske hændelser, som blev rapporteret i alle tre studier. Livskvalitet blev rapporteret for Refixia og Alprolix. Dalværdi blev rapporteret for Refixia og Idelvion.

Baseline karakteristika for de inkluderede studier er præsenteret i tabellen nedenfor.

Tablel: Karakteristika og baselinedata fra inkluderede studier:

	Refixia	Alprolix	Idelvion
Reference	Collins 2014 [3]	Powel 2013 [4]	Santagostino 2016 [5]
Studie	Paradigm 2	B-LONG	PROLONG-9FP
Inklusion af patienter			
Studiedesign	RCT ^a	Kontrolleret ^b	Kontrolleret ^c
Dosis	40 IE/kg per uge	50 IE/kg per uge	35-50 IE/kg per uge
Opfølgning	52 uger	77 uger	38 uger ^d
Patientkarakteristika			
Antal patienter	29	63	40
Alder			
Mean (SD)	30 (15,8)	-	31,6 (15,2)
Median (range)	-	28 (12-71)	-
Vægt (kg)	70,4	70,2	69,6
Hæmofili sværhedsgrad			
Moderat (1-2 IE/dl)	17 %	21 %	12 %
Svær (< 1 IE/dl)	83 %	79 %	88 %
Tidligere behandling			
Profylakse	59 %	53 %	100 %
On-demand	41 %	47 %	0
ABR median (12 mdr. før studiestart)			
Tidligere profylakse	4,0	2,5	2,0
Tidligere on-demand	12,5	23	-
Artropati i mindst ét stort led			
	43 %	57 %	53 %

^aPatienterne blev randomiseret til profylakse med Refixia 10 eller 40 IE/kg per uge. Behandlingsarmen med 40 IE/kg per uge indgår i vurderingen. ^bPatienterne blev allokere til profylakse med Alprolix 50 IE/kg per uge eller 100 IE/kg hver 10. dag. Kun patienter som fik ugentlig behandling indgår.

^cPatienterne som tidligere var behandlet profylaktisk blev allokere 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.

Patienterne synes at være sammenlignelige med hensyn til alder, vægt og andel med hhv. moderat og svær hæmofili. Dog havde alle patienter i studiet af Idelvion tidligere været i profylaktisk behandling mod kun 59 % af patienterne i studiet af Refixia og 53 % af patienterne i studiet af Alprolix. Forskellen i den historisk rapporterede 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.

Ækvieffektive doser

Den anbefalede ugentlige dosis af Refixia er 40 IE/kg iht. det godkendte produktresumé. Det er baseret på, at der blev anvendt en fast dosis af Refixia igennem hele studiet.

Den anbefalede ugentlige dosis af Alprolix er 50 IE/kg iht. det godkendte produktresumé. Dette er baseret på, at startdosis i studiet af Alprolix var 50 IE/kg per uge. Den mediane dosis i studiet var lidt lavere, nemlig 45,2 (25,0-74,3) IE/kg per uge.

Den anbefalede ugentlige dosis af Idelvion er 35-50 IE/kg iht. det godkendte produktresumé. Dette er baseret på, at den mediane dosis hos de patienter, som fortsatte med ugentlig dosering i studiet, var 40,3 (37,6-50,6) IE/kg per uge. Dosis i gruppen af patienter, som skiftede til dosering hver 14. dag, var 75 IE/kg, hvilket omregnet til en ugebasis svarer til 37,5 IE/kg. Den mediane ABR var 0 i begge grupper.

Da alle tre studier ligger til grund for de anbefalede doser i produktresuméerne, vurderer fagudvalget ikke, at disse relativt små dosisforskelle har betydning for vurderingen af de angivne effektmål.

Ansøger har argumenteret for, at en sammenligningsdosis på 35 IE/kg for Idelvion, som fagudvalget har fastsat i protokollen, er for lav, da den mediane dosis i studiet af Idelvion var 40 IE/kg. Fagudvalget har derfor genovervejet spørgsmålet, men finder ikke, at sammenligningsdosis for Idelvion skal ændres fra 35 til 40 IE/kg. Fagudvalget finder, at udgangspunktet for sammenligningen mellem alle tre lægemidler er den lavest anbefalede ugentlige dosis i produktresuméet. Refixia vil muligvis også kunne doseres lidt lavere hos visse patienter, men da den lavest anbefalede minimumsdosis er 40 IE/kg ifølge det godkendte produktresumé, vil denne dosis ligge til grund for sammenligningen. Fagudvalget bemærker desuden, at den mediane dosis for Alprolix var 45 IE/kg, hvilket er lavere end den anbefalede minimumsdosis på 50 IE/kg i produktresuméet.

5.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Data for de absolutte forskelle mellem Refixia og hhv. Alprolix og Idelvion beskrives narrativt iht. protokollen.

De relative forskelle vil ikke blive angivet, da der udelukkende foreligger observationelle data. De observationelle data for Refixia tillader ikke en statistisk/kvantitativ sammenligning med relevant komparator, hvorfor de relative forskelle ikke vil blive beregnet.

For uddybning af evidensens kvalitet se afsnit 5.3 og bilag 2 (Risk of bias samt GRADE evidensprofiler).

De øvrige overvejelser vedrørende lægemiddelhåndteringen af Refixia vurderes særskilt i afsnit 5.4.

5.2.1 Kritiske effektmål

Median ABR

	Prædefineret mindste klinisk relevante forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	ABR = 3	1,04 (0-4,00) vs. 3,12 (2,46-3,95)	1,04 (0-4,00) vs. 0 (0-1,87)
Klinisk merværdi		Ingen	Ingen
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Blødningsraten angivet som median ABR (interkvartil range, IQR) er hhv.:

- Refixia: 1,04 (0-4,00) [3]
- Alprolix: 3,12 (2,46-3,95) [4]
- Idelvion: 0 (0-1,87) [5]

Den mindste klinisk relevante forskel i ABR på 3 er hverken opnået for Refixia vs. Alprolix (2,08 færre blødninger ved Refixia) eller for Refixia vs. Idelvion (1.04 flere blødninger ved Refixia).

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for ABR indikerer "ingen klinisk merværdi" for Refixia sammenlignet med Alprolix eller Idelvion.

Inhibitor

	Prædefineret mindste klinisk relevante forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	1-2 hændelser i studiet	0	0
Klinisk merværdi		Ingen	Ingen
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Der er i studierne ikke set udvikling af inhibitorer for hverken Refixia, Alprolix eller Idelvion. Fagudvalget vurderer derfor, at forekomsten af inhibitorer ikke påvirker den kliniske merværdi for Refixia sammenlignet med Alprolix eller Idelvion.

Anafylaksi

	Prædefineret mindste klinisk relevante forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	1-2 hændelser i studiet	0	0
Klinisk merværdi		Ingen	Ingen
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Der er i studierne ikke rapporteret tilfælde af anafylaksi for hverken Refixia, Alprolix eller Idelvion. Fagudvalget vurderer derfor, at forekomsten af anafylaksi ikke påvirker den kliniske merværdi for Refixia sammenlignet med Alprolix eller Idelvion.

5.2.2 Vigtige effektmål

Tromboemboli

	Prædefineret mindste kliniske relevant forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	1-2 hændelser i studiet	0	0
Klinisk merværdi		Ingen	Ingen
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Der er i studierne ikke rapporteret tilfælde af tromboemboli for hverken Refixia, Alprolix eller Idelvion. Fagudvalget vurderer derfor, at forekomsten af tromboemboli ikke påvirker den kliniske merværdi for Refixia sammenlignet med Alprolix eller Idelvion.

Livskvalitet

	Prædefineret mindste kliniske relevant forskel	Refixia vs. Alprolix	Refixia vs. Idelvion
Absolutte forskel	5 point*	-6,4 ±8.5 vs. -6.5 ±8.7 #	Kan ikke estimeres
Klinisk merværdi		Ingen	Kan ikke vurderes
Evidensens kvalitet	Meget lav		

*Opnået på enten EQ-5D eller HAEMO-QOL (patienter ≤17 år) / HAEMO-A-QOL (patienter >17 år) på 'total score'.

opnået på HAEMO-A-QOL 'total score'.

For Refixia er livskvalitet rapporteret ved to spørgeskemaer: EQ-5D samt HAEMO-QOL/ HAEMO-A-QOL til brug hos hhv. børn ≤17 år og voksne >17 år. For Alprolix er data alene rapporteret for voksne ved HAEMO-A-QOL. Der er ikke publicerede data for Idelvion, hvorfor evt. forskel i livskvalitet mellem Refixia og Idelvion ikke kan estimeres.

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:

- Refixia: -6,4 ±8.5; p=0,017 (fra uge 0 til 52), dvs. en forbedring i livskvalitet på 6.4 point [6].
- Alprolix: -6.5 ±8.7; p=0,0001 (fra uge 0 til 26), dvs. en forbedring i livskvalitet på 6.5 point [7].

For Refixia er der ikke specifikt rapporteret data for de patienter, som var i profylaktisk behandling inden studiet [6]. For Alprolix var den gennemsnitlige ændring hos denne patientgruppe -5.5 ±6.7; p=0,0026 [7].

Forskellen er 0,1 point, og den mindste klinisk relevante forskel på 5 point er dermed ikke opnået for Refixia vs. Alprolix.

Fagudvalget vurderer derfor, at data for livskvalitet indikerer "ingen klinisk merværdi" for Refixia sammenlignet med Alprolix og Idelvion. Data kan ikke vurderes ift. Idelvion og vil derfor ikke blive tillagt vægt i den kliniske merværdi af Refixia.

Dalværdi (vigtig for subpopulation med behov for højere dalværdi)

	Prædefineret mindste kliniske relevante forskel #	Refixia vs. Idelvion*	
Tærskelværdi	Den gennemsnitlige dalværdi for lægemidlet skal være over 5 % (0,05 KIE/L)	27 % (95 % CI, 25-30 %)	20 % (IQR, 17-26 %)
Klinisk merværdi		Ingen	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Her er der ikke tale om en forskel, men at lægemidlet opnår en tærskelværdi.

* Måleusikkerheden er rapporteret forskelligt i de to studier, og det er ikke muligt at omregne fra konfidensinterval til interkvartil range, eller omvendt.

Dalværdien vurderes specifikt for subpopulationen af patienter med behov for høj dalværdi >5 % grundet en højere risiko for blødninger hos disse patienter. Værdien sammenlignes alene med Idelvion, som aktuelt er det anbefalede lægemiddel til denne patientgruppe.

Gennemsnitlig dalværdi ved steady state er for Refixia 40 IE/kg per uge opgjort til 27 % (95 % CI, 25-30 %) [3]. Til sammenligning er den gennemsnitlige dalværdi 20 % (IQR, 17-26 %) ved indgift af en median dosis af Idelvion på 40 IE/kg per uge [5].

Fagudvalget har prædefineret, at en 5 % tærskelværdi på dalværdien er klinisk relevant hos patienter med behov for en høj dalværdi. Refixia opnår således denne tærskelværdi.

Fagudvalget har prædefineret, at dalværdi over 5 % ikke i sig selv anses for klinisk relevant, da betydningen af højere dalværdi ved langtidsbehandling er ukendt. På den baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er nogen klinisk merværdi af Refixia for subpopulationen med behov for høj dalværdi >5 % sammenlignet med Idelvion.

5.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningen af Refixia med Alprolix eller Idelvion er samlet set **meget lav**.

Data er baseret på observationelle studier, der som udgangspunkt er af lav evidenskvalitet iht. GRADE.

Fagudvalget vurderer, at de observationelle studier har moderat risiko for bias (jf. risiko for bias i afsnit 5.1. og bilag 2, Risk of bias). Dette giver anledning til nedgradering af evidenskvaliteten fra lav til meget lav evidenskvalitet iht. GRADE domænet 'risk of bias'.

Idet der kun er ét studie per lægemiddel nedgraderes evidenskvaliteten ét niveau iht. GRADE for domænet inkonsistens ('inconsistency').

Den indirekte sammenligning af studierne indbyrdes, Refixia vs. Alprolix og Refixia vs. Idelvion, giver anledning til nedgradering ét niveau iht. GRADE for domænet indirekte evidens ('indirectness').

Da der er 0 hændelser for hhv. inhibitor, anafylaksi og tromboemboli, nedgraderes ét niveau iht. GRADE for domænet unøjagtighed ('imprecision'). For ABR og livskvalitetsmålet HAEMO-A-QOL nedgraderes ét niveau på samme domæne grundet unøjagtigt effektestimater.

Observationelle data kan opgraderes, hvis der fx er store effekter eller klare dosisrespons sammenhænge, men det gælder kun, hvis der ikke er foretaget nedgradering pga. andre kriterier. GRADE evidensprofiler findes i bilag 2, GRADE evaluering af evidenskvaliteten.

5.4 Øvrige overvejelser

Ansøger har levereret oplysninger om de lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som var specificeret i protokollen for Refixia:

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

Samlet set vurderer fagudvalget ikke, at oplysningerne om disse forhold påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi for Refixia.

Vurderingen af de enkelte forhold er belyst nedenfor.

Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)

Fagudvalget finder ikke anledning til bekymring omkring den anvendte virusinaktiveringsmetode ved fremstilling af Refixia.

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed kan have betydning for patienten. Fagudvalget vurderer, at især holdbarheden uden for køleskab kan påvirke hæmofilipatientens livsstil, almindelige daglige gøremål, rejser osv. Både Refixia og Alprolix kan opbevares uden for køleskab i 6 mdr. Idelvion har en holdbarhed på 24-39 mdr. afhængig af den anvendte styrke. Fagudvalget vurderer, at 6 mdrs. holdbarhed uden for køleskab almindeligvis er tilstrækkeligt.

Holdbarheden for Refixia efter rekonstitution er 4 timer ved temperaturer over 8 grader, mens den for Alprolix og Idelvion er hhv. 6 og 8 timer. Fagudvalget vurderer, at 4 timers holdbarhed almindeligvis vil være tilstrækkeligt for de fleste patienter.

Forhold vedr. opbevaringsbetingelser og holdbarhed påvirker derfor ikke kategoriseringen af den kliniske merværdi for Refixia.

Rekonstitutionssystem (device)

Refixia leveres som et hætteglas med pulver, en adapter, samt en forfyldt sprøjte med solvens. Rekonstitution foregår ved at overføre solvensen fra den forfyldte sprøjte til hætteglasset med pulver, blande og derefter overføre opløsningen til sprøjten. Sprøjten er forsynet med en standard luer-lock kobling, hvilket giver mulighed for at skifte imellem forskellige kanyler. Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter vil foretrække en forfyldt sprøjte med standard luer-lock, men forskellen er ikke tilstrækkelig til at påvirke den kliniske merværdi.

Infusionshastighed

Refixia kan injiceres med op til 4 mL/min. De forskellige pakningsstørrelser muliggør blanding af opløsning med en koncentration på op til 500 IE/mL. Fagudvalget vurderer, at infusionshastigheden ikke adskiller sig fra øvrige præparater i en grad, der er klinisk betydende. Dette forhold påvirker derfor ikke den kliniske merværdi.

Tilgængelighed af forskellige styrker

Fagudvalget ønsker flest mulige antal styrker tilgængelige. Refixia findes i tre styrker 500 IE, 1000 IE og 2000 IE, men ikke i 250 eller 3000 IE. Da Refixia kun er godkendt til børn over 12 år, vurderer fagudvalget, at 250 IE er mindre relevant, men 3000 IE kan være en relevant styrke til voksne, hvorfor man hos visse patienter vil overveje et præparat, som har en styrke, der passer til patientens dosis. Fagudvalget finder dog ikke, at dette forhold alene er tilstrækkeligt til at påvirke den kliniske merværdi.

Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)

Fagudvalget vurderer, i modsætning til det angivne i produktresuméet, at rutinemæssig monitorering af faktor IX-aktivitetsniveauet med henblik på dosisjustering er nødvendig ved behandling med Refixia. Da polyethylenglycol (PEG) interfererer med forskellige aPTT-reagenser i 1-trins koagulationsanalysen, anbefales en kromogenanalyse (fx Rox Factor IX eller Biophen), når monitorering er nødvendig. Alternativt anbefales en 1-trins koagulationsanalyse med et aPTT-reagens, der er kalibreret til brug ved Refixia (f.eks. Cephascreen).

Idet begge hæmofilcentre i Danmark vil have adgang til de nødvendige analyser, vurderer fagudvalget, at analysemetoden ikke har betydning for vurderingen af den kliniske merværdi for Refixia i forhold til Aprolix/Idelvion.

Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang)

Størrelsen på Refixia pakningen er 121,5 x 71 x 44,5 mm, med et rumfang på 0,384 L og en vægt på 68 g, uanset styrke. Fagudvalget vurderer, at pakningsstørrelsen ikke har betydning for den kliniske merværdi.

Medfølgende utensilier (spritswap, kanyler, plaster)

Til injektion med Refixia skal anvendes en butterflynål, sterile swaps, gaze samt plaster, der leveres uden omkostninger i ansøgers infusionskit. Medfølgende utensilier er ikke en del af Refixiapakningen. Fagudvalget bemærker, at det er en fordel, hvis utensilier medfølger pakningen. Der kan fx være risiko for, at patienten glemmer pakken med utensilier, når patienten skal medbringe sin medicin. Pakning af utensilier på sygehusapoteket vil desuden medføre et øget ressourceforbrug. Fagudvalget vurderer, at det ikke har afgørende klinisk betydning og derfor ikke påvirker den kliniske merværdi.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter med hæmofili B fra 12 år giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ift. eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- **Ingen klinisk merværdi** for *subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi* ift. rFIX-præparatet Idelvion, som er det aktuelt anbefalede lægemiddel til denne patientgruppe. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

Fagudvalget har vægtet blødningsraten (ABR) og de alvorlige bivirkninger inhibitor og anafylaksi som de kritiske effektmål. Der var 0 tilfælde af de nævnte bivirkninger rapporteret i studierne. Derfor er det primært resultaterne for ABR, som fører frem til den kliniske merværdi for den samlede patientpopulation.

Fagudvalget finder, at forskellen i ABR ikke overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, hvorfor Refixia kan anses som ligeværdig med de øvrige FIX-præparater med forlænget halveringstid. Mht. livskvalitet, som blev defineret som et vigtigt effektmål, oversteg forskellen mellem Refixia og Alprolix ikke den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget har vurderet en række praktiske forhold, som kan være af mulig betydning for patientsikkerhed eller patientpræferencer, men konkluderer, at ingen af disse forhold påvirker kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Fagudvalget vurderer derfor, at Refixia hos den samlede patientpopulation har "ingen klinisk merværdi" i forhold til Alprolix og Idelvion, som i øjeblikket er hhv. 1. og 2. valg i RADS-vejledning fra 2016 [2,9]. Evidensen vurderes som værende af meget lav kvalitet.

For *subgruppen af patienter med behov for højere dalværdi* er den gennemsnitlige dalværdi af Refixia over den tærskelværdi, som fagudvalget har prædefineret (>5 %). Fagudvalget vurderer derfor, at Refixia anvendt til patienter med behov for højere dalværdi har "ingen klinisk merværdi" i forhold til Idelvion, som i øjeblikket er 1. valg til denne subpopulation i RADS-vejledning fra 2016. Evidensen vurderes som værende af meget lav kvalitet.

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at profylaktisk behandling med Refixia hos tidligere behandlede patienter med hæmofili B fra 12 år giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ift. eksisterende rFIX-præparater med forlænget halveringstid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- **Ingen klinisk merværdi** for *subgruppen af patienter med behov for høj dalværdi* ift. rFIX-præparatet Idelvion, som er det aktuelt anbefalede lægemiddel til denne patientgruppe. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 for dette terapiområde [2]. Medicinrådet har endnu ingen terapivejledning på området.

Vurderingen af den kliniske merværdi for Refixia betyder i praksis, at Refixia kan anses for at være et klinisk ligestillet alternativ til Alprolix og Idelvion for patientpopulation fra 12 år, samt et klinisk ligestillet alternativ til Idelvion for subpopulationen af patienter fra 12 år med behov for høj dalværdi (>5 %).

9 Referencer

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;388:187-97.
2. 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.
3. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner B, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014 Dec 18; 124(26): 3880–6.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
9. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 9 s.

10 Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Formand Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) og Region Hovedstaden
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
2 patienter	Danske Patienter
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS)
Christian Fenger-Eriksen Afdelingslæge, ph.d	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM)
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH)

Medicinrådets sekretariat

Projekt- og metodeansvarlig Dorte Glintborg dgl@medicinraadet.dk +45 20 85 73 49	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Fagudvalgs koordinator Ilse Linde ili@medicinraadet.dk +45 21 34 24 90	
Sekretariatets arbejdsgruppe: Dorte Glintborg, Madina Saidj, Jan Odgaard-Jensen, Ilse Linde, Kirsten Holdt Henningsen	

11 Bilag 2 - Evidensvurdering

Risk of Bias

Cochrane risk of bias for In Non-randomised Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool [8].

Risk of bias is evaluated as **low, moderate, serious, critical or no information** within each of the domains listed below.

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
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> No information, potentially serious 	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.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	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.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention (cf. supplemental appendix).
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	All assigned patients were included in analyses (n=29).
Measured outcomes		
FIX trough value	<ul style="list-style-type: none"> Low 	FIX trough value is detected via clinical laboratory test.
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	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"> Low 	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests. Anaphylaxis and thromboembolic events are treatment emergent.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Patient-reported quality of life are not predefined in the study protocol (Clinicaltrials.gov ID NCT01333111).
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	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).

ALPROLIX B-LONG clinical study [4,7]

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate, potentially serious 	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.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	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.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention (cf. supplemental material).
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	All assigned patients were included in analyses (n=63).
Measured outcomes		
Patient reported outcomes (ABR, quality of life)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	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"> Low 	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests. Anaphylaxis and thromboembolic events are treatment emergent.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests bias. Reported results match study protocol. (Clinicaltrials.gov ID NCT01027364)
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	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).

IDELVION PROLONG-9FP clinical study [5]

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

GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af Refixia

Estimater fra observationelle studier har man som udgangspunkt lav tiltro til i GRADE, hvorfor GRADE evalueringen for begge sammenligninger starter på 'lav'.

GRADE evidensprofil for sammenligningen Refixia vs. Alprolix

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Annual Bleeding Rate (blødningsrate, median ABR)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. The difference in ABR is not considered clinical relevant as it does not exceed the MCID of median 3 bleedings per year per patient.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Inhibitor									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No inhibitors were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Alprolix.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Anaphylaxis (anafylaksi)									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No cases of anaphylaxis were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Alprolix.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Thromboembolic events (tromboemboli)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No thromboembolic events were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Alprolix.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
HAEM-A-QOL Total score (helbredsrelateret livskvalitet)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^f	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. The difference in quality of life is not considered clinical relevant, as it does not exceed the MCID of 5 points.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

- a. Due to moderate risk of bias in both studies (cf. Robins-I). Prognostic imbalance threatens the validity of the results.
- b. Due to only one study per drug.
- c. Due to indirect comparison between the two drugs.
- d. Due to outcome imprecision for Refixia.
- e. No occurrence of the outcome in the studies, few patients for adequate detection.
- f. Due to outcome imprecision in both studies.

GRADE evidensprofil for sammenligningen Refixia vs. Idelvion

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Annual Bleeding Rate (blødningsrate, median ABR)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	There is low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Idelvion. The difference in ABR is not considered clinical relevant as it does not exceed the MCID of median 3 bleedings per year per patient.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Inhibitor									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No inhibitors were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Idelvion.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Anaphylaxis (anafylaksi)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No cases of anaphylaxis were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Idelvion.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Thromboembolic events (tromboemboli)									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. No thromboembolic events were detected in any participants, Refixia is considered to perform as good as Idelvion.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Trough value (dalværdi)									
2	observational studies	serious ^a	serious ^b	serious ^c	not serious	none	There is very low quality of evidence for the accuracy of the comparison between Refixia and Alprolix. Refixia reaches 5% trough level as Idelvion, Refixia is considered to perform as good as Idelvion.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

- a. Due to moderate risk of bias in both studies (cf. Robins-I). Prognostic imbalance threatens the validity of the results.
- b. Due to only one study per drug.
- c. Due to indirect comparison between the two drugs.
- d. Due to outcome imprecision in both studies.
- e. No occurrence of the outcome in the studies, few patients for adequate detection

