

## Baggrundsnotat for behandling af hæmofili

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget vedrørende behandling af hæmofili under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	6. april 2016	Version: 1.0 Dok.nr: 235405 Offentliggjort: April 2016

## Indholdsfortegnelse

1 Formål .....	1
2 RADS anbefalinger .....	2
3 Forkortelser og ordforklaring .....	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	5
6 Metode.....	6
7 Effekt og bivirkninger .....	11
8 Adhærens .....	19
9. Håndtering og fremstilling af lægemidlerne (virusinaktivering) .....	20
10 Værdier og præferencer.....	26
11. Konklusion vedrørende lægemidlerne .....	27
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation .....	30
13 Kriterier for igangsætning af behandling .....	30
14 Monitorering af effekt og bivirkninger .....	31
15 Kriterier for skift af behandling .....	31
16 Kriterier for seponering af behandling.....	33
17 Algoritme.....	33
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	34
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet .....	34
20 Referencer .....	35
21 Fagudvalgets sammensætning.....	41
22 Ændringslog .....	41
23 Bilagsoversigt.....	41

### 1 Formål

RADS behandlingsvejledninger skal sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede. Baggrundsnotatet er det beslutningsgrundlag, der har ført frem til behandlingsvejledningen. Den efterfølgende lægemiddelrekommandation vil konkretisere, hvilke af de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

## 2 RADS anbefalinger

### Behandling af hæmofili A med FVIII

- Indled behandling af blødning ved hæmofili A med rekombinant FVIII.
- Indled forebyggende behandling af svær hæmofili A med rekombinant FVIII på tidspunktet for eller før første ledblødning.
- Overvej forebyggende behandling ved moderat hæmofili.
- Fortsæt behandlingen livslangt.
- Anvend det rekommanderede af de ligestillede lægemidler til patienter med nydiagnosticeret hæmofili.
- Anvend det rekommanderede af de ligestillede lægemidler til tidligere behandlede patienter, der opfylder kriterierne for skift.
- Behandlingsmålet er fravær af livstruende blødninger, muskelblødninger og ledblødninger.
- Overvej skift til rekombinant FVIII med længere halveringstid ved utilfredsstillende forebyggende effekt (gennembrudsblødninger).

### Behandling af hæmofili B med FIX

- Indled behandling af blødning ved hæmofili B med rekombinant FIX.
- Indled forebyggende behandling af svær hæmofili B med rekombinant FIX på tidspunktet for eller før første ledblødning.
- Overvej forebyggende behandling ved moderat hæmofili B.
- Fortsæt behandlingen livslangt.
- Anvend det rekommanderede lægemiddel til nydiagnosticerede patienter.
- Anvend det rekommanderede af de ligestillede lægemidler til tidligere behandlede patienter, der opfylder kriterier for skift.
- Behandlingsmålet er fravær af livstruende blødninger, muskelblødninger og ledblødninger.

### Behandling af von Willebrand sygdom

- Indled behandling af von Willebrand sygdom med det rekommanderede kombinerede plasmaderiverede von Willebrand faktor og FVIII produkt.
- Indled forebyggende behandling af svær von Willebrand sygdom ved hyppig spontan blødning eller ledblødning.
- Anvend det rekommanderede lægemiddel til patienter med nydiagnosticeret von Willebrand sygdom.
- Overvej skift af produkt, hvis der er forhøjet FVIII hos patienten.

### Behandling ved inhibitor hos patienter med hæmofili A eller B

- Anvend rFVIIa som 1.valg ved blødning.
- Overvej APCC ved dårlig hæmostatisk effekt af rFVIIa eller hvor længere doseringsinterval er påkrævet.
- Indled om muligt forebyggende behandling med rFVIIa eller APCC ved gentagne ledblødninger ved svær hæmofili A eller B med inhibitor.
- Indled så vidt muligt immuntolerance behandling ved svær hæmofili A eller B med inhibitor.
- Indled immuntolerance behandling med samme FVIII eller FIX produkt, som patienten fik forud for udvikling af inhibitor.
- Overvej plasmaderiveret FVIII med von Willebrand faktor som 2. valg til immuntolerance behandling ved hæmofili A.
- Behandlingsmålet for immuntolerancebehandling er at genvinde tolerance for vanligt faktorprodukt.

### 3 Forkortelser og ordforklaring

APCC:	Activated prothrombin complex concentrate, en plasmaderiveret FVIII-by-passing agent, der indeholder en kombination af koagulationsfaktorer
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII (8)
FIX:	Koagulationsfaktor IX (9)
PTP:	Previously treated patients (over 50 behandlingsdage)
PUP:	Previously untreated patients
rFVIIa:	Rekombinant aktiveret FVII, en FVIII by-passing agent
rFVIII:	Rekombinant fremstillet FVIII
rFIX:	Rekombinant fremstillet FIX
VWF:	von Willebrand faktor

### 4 Baggrund

#### 4.1 Introduktion

Baggrundsnotatet vedrører behandling med koagulationsfaktorer ved hæmofili A, hæmofili B og von Willebrand sygdom, der udgør de hyppigst forekommende blødersygdomme i Danmark. Notatet omhandler kun indikation for og valg af faktorprodukt. For en detaljeret gennemgang af behandling af hæmofili og von Willebrand sygdom henvises til internationale guidelines (1).

##### *Hæmofili A og B*

Hæmofili A og B er medfødt mangel på henholdsvis koagulationsfaktor FVIII og FIX. Sygdommen klassificeres som svær ved plasmafaktorniveau (< 1 %), moderat (1 - 5 %), og mild (> 5 % og < 40 %). Sygdommen nedarves recessivt x-bundet, og rammer derfor primært drenge. En tredjedel af alle tilfælde opstår ved ny mutation, og er ikke erkendt på fødselstidspunktet. Patienter med svær hæmofili vil typisk blive diagnosticeret omkring 1-årsalderen, hvor de begynder at få spontane led- og muskelblødninger. Ved moderat og mild hæmofili vil blødninger primært opstå i forbindelse med traumer og kirurgi, og diagnosetidspunktet varierer meget. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger medføre svære ledforandringer og invaliditet.

##### *Behandling*

Frem til 1964 bestod behandlingen af transfusion med fuldblod eller plasma, sengeleje, og stivgørelse af led med gipsbandager. Gennemsnitslevealderen var 25 år (2). I 1964 blev FVIII og von Willebrand faktor udvundet fra plasma i form af kryopræcipitat, der kunne koncentreres og konserveres (3). Forebyggende hjemmebehandling af svær hæmofili med faktorprodukt blev muligt, og effekten er siden veldokumenteret både i randomiserede studier og klinisk praksis (4,5). Invaliditet undgås, og overlevelsen nærmer sig baggrundsbefolkningens (6). Som udgangspunkt påbegyndes profylaktisk behandling på tidspunktet for eller før den første ledblødning, og fortsætter livslangt. Behandlingen kræver tæt samarbejde mellem hæmofilicenteret og patienten/familien, der tager et stort ansvar i forbindelse med intravenøs faktorinjektion i hjemmet 2-4 gange om ugen.

##### *HIV og HCV – kort om Blødersagen*

I 1984 blev hæmofili patienterne ramt af en katastrofe, da de anvendte plasmaderiverede faktorprodukter viste sig at være kontamineret med HIV. 75 % af hæmofili patienterne på verdensplan blev smittet med HIV og 90 % med hepatitis C, inden man begyndte at screene donorer og virusinaktivere donorplasma med varmebehandling. De danske myndigheders tøven med at destruere lagre af ikke-varmebehandlet faktorprodukt medførte yderligere HIV smitte, og er baggrunden for blødersagen, hvor bløderne førte erstatningssag mod staten. I Danmark blev 91 blødere smittet med HIV og 177 med hepatitis C.

### *Rekombinant versus plasmaderiveret faktorprodukt*

I 1993 kom det første rekombinante FVIII produkt på markedet og året efter fulgte rekombinant FIX. Behandling uden risiko for overførsel af HIV og hepatitis C var en realitet, og siden fremkomst af de rekombinante produkter har de været foretrukket af patienter og læger i Danmark. Plasmaderiverede produkter anses i dag for sikre, og der er ikke registreret overførsel af nye tilfælde af HIV eller hepatitis C siden 1993. Parvovirus B19 er dog relativt resistent for alle de kendte virusinaktiveringsmetoder, og udbruddet af variant Creutzfeld-Jakob i Storbritannien i 1997 var en påmindelse om, at vi kun kan screene og behandle for kendte smitteagens. Prioner destrueres ikke ved virusinaktiverende behandling.

Baggrundsnotatet omhandler derfor kun rekombinante faktorprodukter til behandling af hæmofili A og B uden inhibitor.

### *Inhibitor*

Inhibitorudvikling er dannelse af antistof mod FVIII eller FIX hos patienter med medfødt hæmofili. Inhibitor er, fraset smitterisiko, den alvorligste bivirkning til faktorbehandling. Op til 35 % af hæmofili A patienterne udvikler inhibitor, når de påbegynder faktorbehandling med rekombinant FVIII. Risikoen for inhibitor var halvt så stor ved behandling med plasmaderiveret FVIII i et nyligt, men endnu ikke publiceret randomiseret studie med 250 tidligere ubehandlede børn (SIPPET-studiet). Det er i modstrid med tidligere kohorte studier (7,8), hvor man ikke har kunnet dokumentere en forskel. Den øgede inhibitorrisiko ved rekombinant FVIII skal opvejes mod en ukendt risiko for smitte, og her har den historiske erfaring stor betydning, både kollektivt og individuelt. Andre individuelle faktorer som FVIII mutation, etnicitet, HLA type og behandlingsintensitet påvirker også risikoen for udvikling af inhibitor.

Risikoen for inhibitor er langt mindre hos patienter med hæmofili B (1-2 %) og hos patienter med hæmofili A efter de første 50-150 behandlingsdage. Risikoen stiger igen hos hæmofili A patienter over 60 år.

### *Inhibitor behandling*

Ved højt titret inhibitor er faktorproduktet uvirksomt. Store daglige doser faktor i op til 3 år anvendes til immun tolerance behandling, og blødninger behandles og forebygges i samme periode med såkaldte by-passing agents, rFVIIa og APCC. Notatet omhandler rekombinant FVIII og plasmaderiveret FVIII til immun tolerance behandling ved hæmofili A, samt APCC og rFVIIa til behandling af blødning og til profylakse ved inhibitor.

### *Von Willebrand sygdom*

Von Willebrand sygdom er den hyppigste blødersygdom i Danmark, og den rammer både mænd og kvinder. Arvegangen varierer, og der er en række undertyper, men fællestrækket er en nedsat von Willebrand faktor aktivitet. De fleste tilfælde er milde, og kræver kun behandling i forbindelse med traumer, operationer, tandudtrækninger, og for kvindernes vedkommende behandling ved menorrhagi og børnefødsler. Enkelte patienter med svær von Willebrand sygdom har sekundær FVIII-mangel og kan have gavn af profylaktisk behandling for at forebygge ledblødning. Der findes ingen rekombinant von Willebrand faktor på markedet endnu, men et fase 3 studie pågår. Notatet omhandler plasmaderiveret von Willebrand faktor, der varierer med hensyn til FVIII-indhold og virusinaktiveringsmetoder.

### *Organisering af behandling*

I Danmark behandles patienter med hæmofili eller von Willebrand sygdom på de højt specialiserede enheder Hæmatologisk Klinik og BørneUngeklivnikken på Rigshospitalet eller Center for Hæmofili og Trombose og Børneafdelingen, Aarhus Universitets Hospital.

## 4.2 Patientgrundlag

Prævalensen af hæmofili A er 7,1 ud af 100.000, svarende til 1/7000 drenge, hvoraf 45 % har svær hæmofili A. Prævalensen af hæmofili B er 1,7 ud af 100.000 personer svarende til 1/30.000 drenge, hvor 25 % har svær hæmofili B (1).

Von Willebrand sygdom er langt hyppigere, men hverken incidensen eller prævalensen er kendt, da mange milde tilfælde ikke diagnosticeres. Der er registreret ca. 250 patienter med von Willebrand sygdom ved de to hæmofilcentre i Danmark.

Tabel 4.1: Antal patienter med hæmofili i Danmark.

	Region Hovedstaden			Region Midt			I alt
	I alt	Profylakse	On demand	I alt	Profylakse	On demand	
Hæm A	162	56	106	226	76	150	388
Hæm B	53	21	32	49	8	41	102
VWS	98	4	94	151	1	150	249

## 5 Lægemedler

RADS har vurderet følgende lægemidler (jf. tabel nedenfor). Da flere lægemidler har samme indholdsstof, vil der i det følgende blive refereret til de konkrete handelsnavne.

Tabel 5.1 Inkluderede lægemidler (oplysninger iht. til det godkendte produktresumé)

ATC	Lægemeddel	Handelsnavn	Godkendt til PUP?	Dosering profylakse	Halveringstid
B02BD02 (rFVIII)	<u>Rekombinant Faktor VIII</u>	Advate	<b>Ja</b>	20-40 IE/kg hver 2-3. dag	10-13 timer
	Octocog alfa	Hexilate NexGen	<b>Ja</b>		15 timer
	Otocog alfa	Kogenate "Bayer"	<b>Ja</b>		15 timer
	Octocog alfa	Kovaltry <sup>1</sup>	Nej		12-15 timer
	Octocog alfa	NovoEight	Nej		10-11 timer
	Turoctocog alfa	Nuwiq	Nej		10-15 timer
	Simotocog alfa Morotocog alfa	Refacto AF	<b>Ja</b>		8-15 timer
B02BD..	<u>Rekombinant FVIII-fusionsprotein</u> Efmoroctocog alfa	Elocta <sup>2</sup>	Nej	50 IE/kg hver 3-5. dag	19 timer
B02BD03 (APCC)	Aktiveret protrombinkompleks koncentrat	Feiba	Ej relevant	-	Ikke angivet
B02BD06	von Willebrand faktor og faktor VIII i komb.	Haemate Wilnativ	Ej relevant	Se rFVIII og VWF	13 timer 15 timer
B02BD08	<u>Rekombinant Faktor VIIa</u> Eptacog alfa	NovoSeven	Ej relevant	-	4-6 timer
B02BD09 (FIX)	<u>Rekombinant Faktor IX</u>	BeneFix Rixubis <sup>3</sup>	<b>Ja</b> Nej	40-60 IE/kg hver 3-4. dag	19 timer
	Nonacog alfa Nonacog gamma				26 timer
B02BD10 (VWF)	von Willebrand faktor	Willfact	Ej relevant	40-60 IE/kg hver 3-4. dag	12 timer

1. Kovaltry er EU godkendt d. 22.2.2016. Firmaet har oplyst, at de forventer det markedsført i maj 2016

2. Elocta er markedsført 4.1.2016

3. Rixubis forventes markedsført sommer 2016. Produktresumé foreligger og er sidst opdateret 14.1.2016

### Nye lægemidler

Flere nye lægemidler forventes markedsført i løbet af det kommende år. Den 25. februar 2016 har to nye langtidsvirkende rekombinante FIX-produkter (Alprolix og Idelvion) fået positiv opinion i EMA. Der foreligger endnu ikke godkendelse, og dermed heller ikke et godkendt produktresumé, hvorfor de to præparater ikke indgår i dette baggrundsnotat.

## **6 Metode**

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)). GRADE er mindre egnet til vurdering af evidens ved hæmofili, hvor der er få eller ingen randomiserede eller direkte sammenlignende studier. Det giver ikke mening at foretage indirekte sammenligning af studier uden kontrolgruppen, da graden af evidens bliver meget lav. Manglende direkte sammenligning angives derfor som "Ingen evidens" for at der er forskel mellem lægemidlerne. Det betyder ikke, at der ikke forefindes videnskabelige undersøgelser af de enkelte faktorprodukter. GRADE metoden ved hæmofili er tidligere problematiseret i forbindelse med en svensk MTV (9,10).

### **6.1 Kliniske spørgsmål og PICO**

RADS har valgt at belyse følgende kliniske spørgsmål inddelt i grupper under Hæmofili A, Hæmofili B, von Willebrand sygdom og Hæmofili med inhibitor.

#### **Hæmofili A**

1. Kan rFVIII-produkter ligestilles til behandling af PUP?
2. Kan rFVIII-produkter ligestilles til behandling af PTP?
3. Kan rFVIII med forlænget halveringstid ligestilles med øvrige rFVIII til PTP?
4. Er der risiko ved skift fra et rFVIII produkt til et andet rFVIII produkt hos PTP?

#### Klinisk spørgsmål 1. Kan rFVIII-produkter ligestilles til behandling af PUP?

##### Population

- PUP med hæmofili A

##### Interventioner

- Advate
- Helixate NexGen
- Kogenate "Bayer"
- Refacto AF

##### Komparatorer

- Samme som interventionerne

##### Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Hæmostatisk effekt
- Antal blødninger pr. år
- Inhibitor (kritisk)

Klinisk spørgsmål 2 og 3 Kan rFVIII-produkter ligestilles til behandling af PTP?

Population

- PTP med hæmofili A

Interventioner

- Advate
- Helixate NexGen
- Kogenate "Bayer"
- Kovaltry
- Refacto
- NovoEight
- Nuwiq
- Elocta

Komparatorer

- Samme som interventionerne

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Hæmostatisk effekt
- Antal blødninger pr. år
- Inhibitor (kritisk)

Klinisk spørgsmål 4. Er der risiko ved skift fra et rFVIII produkt til et andet rFVIII produkt hos PTP?

Population

- PTP med hæmofili A

Interventioner

- Skift af rFVIII

Komparatorer

- Kontinuerlig behandling med rFVIII (i praksis behandling af samme population før og efter skift til andet rFVIII)

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Inhibitor (kritisk)

**Hæmofili B**

5. Kan rFIX-produkter ligestilles til behandling af PUP?

6. Kan rFIX-produkter ligestilles til behandling af PTP?

7. Er der risiko ved skift fra et rFIX produkt til et andet rFIX produkt hos PTP?

Klinisk spørgsmål 5. Kan rFIX-produkter ligestilles til behandling af PUP?

Population

- PUP med hæmofili B

Interventioner

- BeneFix
- Rixubis

Komparatorer

- Samme som interventionerne

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Hæmostatisk effekt
- Antal blødninger pr. år
- Inhibitor (kritisk)

Klinisk spørgsmål 6. Kan rFIX-produkter ligestilles til behandling af PTP?

*Population*

- PTP med hæmofili B

*Interventioner*

- BeneFix
- Rixubis

Komparatorer

- Samme som interventionerne

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Hæmostatisk effekt
- Antal blødninger pr. år
- Inhibitor

Klinisk spørgsmål 7. Er der risiko ved skift fra et rFIX produkt til et andet rFIX produkt hos PTP?

*Population*

- PTP med hæmofili B

*Interventioner*

- Skift af rFIX

Komparatorer

- Kontinuerlig behandling med rFIX (i praksis behandling af samme population før og efter skift til andet rFIX)

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Inhibitor
- Anafylaksi (kritisk)

**Von Willebrand sygdom**

Klinisk spørgsmål 8. Kan de plasmaderiverede VWF-FVIII produkter ligestilles til behandling af blødning, kirurgi og profylakse ved Von Willebrand Sygdom?

*Population*

- Patienter med Von Willebrand Sygdom

*Interventioner*

- Haemate
- Willfact
- Wilnativ



Komparatorer

- Samme som interventionerne

Kritiske (evt. vigtige) effekt/bivirkningsmål

- Hæmostatisk effekt (ved blødning/kirurgi)
- Antal blødninger pr. år (ved profylakse)
- Trombose

**Inhibitor**

Klinisk spørgsmål 9. Kan rFVIIa og APCC ligestilles til behandling af blødning og profylakse ved inhibitor?

*Population*

- Patienter med inhibitor

*Interventioner*

- Novoseven
- Feiba

Komparatorer

- Samme som interventionerne

Kritiske (evt. vigtige) effekt/bivirkningsmål

- Hæmostatisk effekt (kritisk ved behandling af blødning)
- Trombose
- Antal blødninger pr. år (kritisk ved profylakse)

Klinisk spørgsmål 10: Kan rFVIII ligestilles med plasmaderiveret FVIII med VWF til immun tolerance behandling?

*Population*

- Inhibitor ved hæmofili A

*Interventioner*

- Immun tolerance behandling med rFVIII

Komparatorer

- Immun tolerance induktion med plasmaderiveret FVIII med VWF

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Tolerance

**Baggrund for valg af effekt og bivirkningsmål**

**Effektmål**

Hæmostatisk effekt

Patienter i hjemmebehandling behandler selv blødninger. En ledblødning medfører smerte og nedsat bevægelighed af leddet. Effekt ved behandling af en blødning er patientens subjektive oplevelse af aftagende smerte (ofte VAS-score) og normalisering af ledfunktion. Hæmostatisk effekt ved behandling af blødning vurderes af patienterne dels som effekt af første infusion, og dels som det samlede antal infusioner til behandling af blødningen.

Effekten vurderes efter følgende skala:

- Dårlig: Ingen effekt efter op til 24 timer
- Moderat: Nogen effekt efter 8 timer
- God: Effekt indenfor 8 timer, men behov for mindst 1 yderligere infusion
- Meget god: Fuld effekt indenfor 8 timer.

Hæmostatisk effekt ved kirurgi vurderes af kirurgen som dårlig, moderat, god eller meget god og blodtabet gøres op som mindre, normalt eller større end forventet.

#### Antal blødninger pr. år

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili er forebyggelse af livstruende blødninger, hæmofiliartropati og invaliditet ved at holde plasmafaktorniveauet over 1-10 %.

Hæmofiliartropati udvikles over årtier og er ikke et realistisk effektmål i kliniske studier.

Hæmofiliartropati udvikles på baggrund af gentagne ledblødninger, og derfor anvendes antal blødninger pr. år som effektmål for profylaktisk behandling.

#### Tolerance

Immun tolerance behandling er lykkedes, når inhibitor titer er under 0,6 BU/L, målt ved Nijmegen modificeret Bethesda assay, og halveringstiden af FVIII er normal, defineret som længere end 6 timer. Succesraten er omkring 2/3.

### **Bivirkningsmål**

#### Inhibitor

Udvikling af antistoffer mod faktorprodukter er en kritisk bivirkning hos patienter med hæmofili, og opstår især hos PUP, der oftest er børn. Incidensen stiger igen hos de ældre patienter. Lav-titret inhibitor kan være forbigående tilstede, og forsvinde igen under fortsat profylakse. Ved høj-titret inhibitor er faktorproduktet uvirksomt, og det har store konsekvenser for patienten og familien både ved behandling af akutte blødninger og forebyggelse af blødninger, der derfor opstår hyppigere. Risikoen for udvikling af ledskaede og invaliditet pga. gentagne ledblødninger er stor. Dertil kommer krævende og immun tolerancebehandling med daglig faktorinjektion i gennem måneder til år, og i svære tilfælde også immunsupprimerende behandling.

#### Anafylaksi

Anafylaktisk reaktion på faktorprodukter forekommer stort set kun ved administration af et FIX-produkt hos patienter med hæmofili B, hvor det udgør en kritisk bivirkning med risiko for udvikling af nefropati.

#### Trombose

Produkter, der indeholder Von Willebrand faktor i kombination med FVIII kan medføre suprafysiologiske FVIII niveauer i plasma ved gentagen dosering med risiko for trombotiske komplikationer (ref. 1139). Der er også beskrevet tilfælde at trombose i forbindelse med by-passing agents.

### **6.2 Litteratursøgning og -udvælgelse**

RADS har inkluderet observationelle studier med relevant kontrolgruppe, samt metaanalyser heraf, da der foreligger meget få randomiserede undersøgelser på området (se søgestreng og litteraturlist i bilag 1).

## 7 Effekt og bivirkninger

### 7.1 Hæmofili A

#### Konklusion

- Der er ikke evidens for forskel i effekt af rekombinant FVIII (ingen evidens)
- Der er ikke evidens for forskel på incidensen af inhibitor ved anvendelse af de forskellige rekombinante faktor VIII produkter hverken hos PUP eller PTP (lav evidens)
- Der er ikke evidens for forskel i effekt og sikkerhed mellem standard rFVIII og langtidsvirkende rFVIII hos PTP (ingen evidens). Der er dog sparsom erfaring med langtidsvirkende rFVIII i praksis
- Der er utilstrækkelig dokumentation for sikkerheden af ved skift af rekombinant FVIII hos PTP (lav evidens).

#### Rekombinant FVIII

##### Baggrund

Fremstillingen af rekombinante FVIII produkter er løbende blevet optimeret. 1. generations produkterne er gået ud af produktion. Der findes i dag 7 rekombinante FVIII produkter på det danske marked. Kogenate Bayer (eller i nogle lande Kogenate FS) og Helixate NexGen (samme produkt) er 2. generation, markedsført siden år 2000. Advate (2004) og Refacto AF (2008) er 3. generation. NovoEight og Nuwiq blev markedsført i henholdsvis 2013 og 2014 til voksne og børn fra 6 år (PTP). Et langtidsvirkende præparat Elocta er markedsført i 2016. Kovaltry er for nylig godkendt af EMA til PTP og forventes markedsført i Danmark fra maj 2016 af samme firma, som markedsfører Kogenate Bayer.

##### Effekt

Der er ingen studier som direkte sammenligner effekten af de rekombinante FVIII produkter.

Det findes en række prospektive firmainitierede studier med 50-200 PUP og PTP uden kontrolgruppe. Effekten har været af samme størrelsesorden med hæmostatisk effekt "meget god" eller "god" i 82-100 % af alle blødningsepisoder, og 85-90 % af alle blødningsepisoder kunne behandles med en enkelt infusion (11-17). Antal blødninger pr. år er vanskeligt at sammenligne, da patientpopulationerne ikke er ens.

Derudover foreligger der en lang række tilsvarende investigator initierede studier af effekt og sikkerhed uden relevant kontrolgruppe.

NovoEight, Nuwiq og Kovaltry er endnu ikke EMA godkendt til PUP, da studierne stadig pågår.

##### Sikkerhed

Forekomsten af inhibitor hos PUP og PTP ved behandling med forskellige rekombinante FVIII produkter er blevet sammenlignet i en række store kohortestudier (se tabel 7.1), samt nyere metaanalyser heraf. Disse gennemgås i det følgende. Der foreligger ingen randomiserede studier, der direkte sammenligner risikoen for inhibitor ved de forskellige rekombinante FVIII produkter, og graden af evidens er lav.

##### PUP

The RODIN study group publicerede i 2013 en opgørelse af inhibitorudvikling hos 574 PUPs behandlet med FVIII (88 anvendte plasmaderiveret FVIII og de 486 øvrige anvendte rekombinant FVIII). Studiet viste en kumuleret inhibitor incidens på 32,4 % og en høj-titret inhibitor incidens på 22,4 %. Behandling med Kogenate FS/ Helixate NexGen var forbundet

med øget inhibitor incidens sammenlignet med Advate (HR 1,60; CI 1,08- 2,37) efter justering for mulige confoundere men studiet var ikke primært designet til at besvare spørgsmålet vedrørende risiko for inhibitor i forhold til specifikke produkter (7).

FranceCoag Network publicerede i 2014 data fra 303 PUP behandlet med rekombinant FVIII i 75 behandlingsdage, og fandt en kumuleret inhibitor incidens på 37,6 %, og en kumuleret høj-titret inhibitor incidens på 20,8 %. Den øgede incidens af inhibitor ved behandling med Kogenate FS/Helixate FS ift. Advate blev ikke genfundet i den justerede analyse for confoundere, idet forskellen ikke var signifikant (se tabel 7.1) (18).

Ved pooling af resultaterne fra RODIN og studiet fra FranceCoag Network (omtalt nedenfor) var forskellen signifikant (HR 1,58; CI 1,17-2,14) (18).

The United Kingdom Haemophilia Centres Doctors Organisation (UKHCDO) publicerede i 2014 data for 407 PUP fra årene 2000-2011. De genfandt øget incidens af både inhibitor og høj titret inhibitor hos de 128 patienter som blev behandlet med Kogenate Bayer/Helixate NexGen sammenlignet med de 144 patienter som blev behandlet med Advate (se tabel 7.1). Den øgede incidens kunne dog kun påvises under de to første 4-års perioder, men ikke under den sidste 4-års periode. Forskellen mellem perioderne kan skyldes ændret behandlingspraksis over tid. Derudover var der også øget incidens af inhibitor hos den lille gruppe (44 patienter), som blev behandlet med ReFacto AF sammenlignet med Advate (HR 2,63; CI 1,26-5,47). Forskellen for høj-titret inhibitor var derimod ikke signifikant for denne gruppe (HR 1,28; CI 0,33-5,00) (19).

En retrospektiv Canadisk opgørelse fra 2014 med ialt 99 PUP behandlet i mindst 20 dage med rFVIII viste ingen signifikant forskel i inhibitor incidens mellem de 36 patienter der blev behandlet med Kogenate FS/Helixate og de 50 patienter der blev behandlet med Advate (42 % vs. 36 %,  $p=0,08$ ), men grupperne var små og antallet af behandlingsdage få, hvorfor man ikke kan udelukke en forskel på basis af dette studie (20).

Marcucci et al publicerede i 2015 en metaanalyse af individuelle patientdata fra kohortestudier med 761 PUP fra 10 centre i Israel, Egypten, Tyskland og Italien. I alt 40,2 % udviklede inhibitor. 8 % af patienterne indgik også i RODIN-kohorten. Risikoen for udvikling af inhibitor var ikke associeret til typen af rekombinant faktor produkt (21).

I 2015 udgav Minno M et al en metaanalyse af de fire ovennævnte studier med ialt 865 PUP behandlet med Kogenate FS (437) eller Advate (428). I alt 290 PUP udviklede inhibitor (heraf udviklede 169 høj-titret inhibitor). Der var ingen signifikant forskel på forekomsten af høj-titret inhibitor i de to grupper som fik hhv. Kogenate FS og Advate (22).

I januar 2016 kom en opdatering fra EUHASS (EUropean HAemophilia Safety Surveillance), en fælles europæisk database hvor de europæiske hæmofilcentre kvartalsvis indrapporterer inhibitor data. I det oprindelige studie, hvor der indgik 417 PUP, fandt man en kumuleret inhibitor incidens på 25,9 %, men ikke forskel i inhibitorforekomst mellem produkterne (jf. tabel 7.1). Efter eksklusion af PUP der også indgik i RODIN og FranceCoag Network studierne var den kumulerede inhibitor incidens hos de tilbageværende 198 PUP lavere end i den oprindelige population (21,2 %). Der var fortsat ikke forskel i inhibitor forekomst mellem de forskellige rekombinante FVIII produkter (23).

#### PTP

I en metaanalyse fra 2013 af 25 kohortestudier omhandlende PTP var den poolede incidensrate for inhibitorudvikling hos PTP 3 pr. 1.000 personår. Der var ingen signifikant forskel mellem de rekombinante FVIII produkter (24).

### Konklusion

Samlet set er der ikke dokumentation for forskel i inhibitorrisiko ved forskellige rFVIII produkter. Den forskel der påvises i RODIN og FranceCoag Network studierne kan skyldes selektionsbias og ændret behandlingspraksis over tid, og kan ikke genfindes i andre kohortestudier og metaanalyser. Der er dog for alle studier tale om evidens af lav kvalitet.

Tabel 7.1: Udvikling af inhibitor hos PUP med hæmofili A i observationelle studier

Studie	Design	Patienter	ED	Intervention	Komparator	Outcome	Incidens	Justeret HR (95 %CI)
RODIN Gouw 2013	Kohorte	574 PUP	-	Kogenate FS / Helixate NexGen	Advate	All inhibitors High titer	32,4 % 22,4 %	<b>1,60 (1,08-2,37)</b> <b>1,79 (1,09-2,94)</b>
FranceCoag Calvez 2014	Kohorte	303 PUP*	75	Kogenate FS / Helixate NexGen	Advate	All inhibitors High titer	37,6 % 20,8 %	1,55 (0,97-2,49) 1,56 (0,82-2,98)
UKHCDO Collins 2014	Kohorte	407 PUP  319 PUP*	50	Kogenate Bayer/ Helixate NexGen	Advate	All inhibitors High titer All inhibitors High titer	29 %	<b>1,75 (1,11-2,76)</b> <b>2,14 (1,12-4,10)</b> 1,64 (0,94-2,87) 2,00 (0,93-4,34)
Vecina 2014	Retrospektiv Opgørelse	99 PUP	>20	Kogenate FS / Helixate FS	Advate	All inhibitors  High titer	42 % vs.36 %  26 % vs.28 %	Ikke angivet  Ikke angivet
Minno 2015	Metaanalyse 4 kohorte	865 PUP	20- 75	Kogenate FS	Advate	All inhibitors High titer	-	<b>1,60 (1,20-2,14)</b> 1,41 (1,00-1,99)
Marcucci 2015	Metanalyse patientlevel	229 PUP	150	Kogenate FS/ Helixate NexGen	Advate	All inhibitors	27,3 %	1,20 (0,60-2,20)
EUHASS Fisher 2016	Kohorte	417 PUP  198 PUP**	-	Kogenate Bayer / Helixate NexGen	Advate	All inhibitors High titer All inhibitors High titer	25,9 %  - 21,2 % 14,6 %	1,18 (0,81-1,71)  - 1,09 (0,58-2,04) 1,57 (0,68-3,60)

\*Efter eksklusion af de patienter som også indgik i RODIN-studiet

\*\*Efter eksklusion af de patienter som også indgik i RODIN, FranceCoag og UKHCDO.

### Skift af rekombinant FVIII

Inhibitor opstår ikke kun hos PUP, og derfor har man været tilbageholdende med at skifte rekombinant FVIII produkt på andet end lægelig indikation. De rekombinante FVIII produkter adskiller sig ved den cellelinje de er fremstillet i, ved gensekvens og ved efterbehandling, og der har været kasuistiske meddelelser om øget forekomst af inhibitor efter modificering af produkter (25). Nye produkter er generelt blevet afprøvet på selekterede PTP med lav risiko for inhibitor (ingen tidligere inhibitor, ingen familiehistorie med inhibitor, mere end 150

behandlingsdage). Uden for kliniske studier har patienterne typisk forsat uændret behandling med samme produkt, indtil produktet udgik.

Der foreligger ingen randomiserede studier af risikoen for udvikling af inhibitor ved skift af rekombinant FVIII produkt. I det følgende gennemgås tre relevante kohorte studier der omhandler skift mellem rekombinante FVIII produkter.

I Storbritannien skiftede halvdelen af PTP til Refacto AF i 2010. Hay et al tilrettelagde et prospektivt studie hvor man sammenlignede inhibitor incidens hos de patienter der skiftede til Refacto AF (N=516) med dem der forsat fik Advate, Helixate/Kogenate eller Refacto AF (N=682). Patienter i gruppen der skiftede var meget selekteret. Patienter med mindre end 50 behandlingsdage eller pågående eller nylig ITI skiftede ikke. Patienter med tidligere inhibitor skiftede, men blev ekskluderet fra analyse (n=369). Der er derfor ingen oplysninger om forekomst af inhibitor i denne population efter skift. Medianalderen i de to grupper i analysen var forskellig (22 år versus 25 år), og aldersspredningen var mindre i gruppen der skiftede. Der var færre yngre og ældre patienter i gruppen der skiftede. Opfølgningen blev ikke gennemført systematisk. Kun 39 % af patienterne der skiftede, og 24 % af patienter der ikke skiftede, fik målt inhibitor både før skift og i opfølgningsperioden 12 måneder efter. Der var 4 tilfælde af inhibitor (3 lav titer og 1 høj titer) i gruppen der skiftede, mod 1 tilfælde med høj titer i gruppen der ikke skiftede. Forskellen var ikke signifikant (25). Samlet svarede antal nye inhibitor tilfælde til incidensen i UK i perioden 1990-2009 (5 inhibitor per 1000 behandlings år for 10-49-årige patienter). Da mange patienter ikke fik taget blodprøver kan forekomsten af inhibitor i studiet være underestimeret. Endelig kan man ikke generalisere resultatet til en uselekteret population af PTP.

I Canada deltog 460 PTP i et prospektivt kohortestudie i forbindelse med skift til Kogenate FS i år 2000. Inhibitor blev målt ved inklusion, efter 12 måneder og efter 24 måneder. 274 PTP (medianalder 16 år, range 0,9-40,8 år) indgik i analysen. Øvrige blev ekskluderet pga. manglende blodprøver. Kun 140 patienter fik taget alle 3 blodprøver. Fire patienter havde inhibitor ved inklusion (før skift). Der opstod ingen nye tilfælde af inhibitor efter skift. Kun ca. halvdelen gennemførte inhibitor prøver (26). Det er dog sandsynligt at patienter med klinisk relevant inhibitor (høj-titer, øget blødningstendens) vil have fået taget blodprøver, hvilket til dels styrker konklusionen.

I Irland skiftede alle patienter samtidig rekombinant FVIII produkt i 2006. Bacon et al. opgjorde retrospektivt inhibitor data fra alle de 113 PTP, der samtidig skiftede fra Kogenate FS, Helixate NexGen eller Refacto til Advate. Kohorten var uselekteret, og omfattede dermed alle aldre, patienter med tidligere inhibitor og patienter med få behandlingsdage. Der blev observeret ét nyt tilfælde af inhibitor hos et barn, der kun havde 3 behandlingsdage på Kogenate før skift. Opfølgningsperioden var 30 måneder (27). En stor del af kohorten (79 ud af de 113 patienter) havde 5 år tidligere skiftet til Kogenate, også uden forekomst af inhibitor (28). Populationen er dog for lille til med sikkerhed at kunne detektere en øget inhibitorincidens hos PTP.

Skift mellem rekombinant FVIII blev også vurderet i RODIN. I alt 94 patienter (16,4 % af kohorten) skiftede produkt en eller flere gange. Der var her ingen signifikant øget risiko for inhibitor (HR 0,99; CI 0,63-1,56) eller høj-titret inhibitor (HR 0,94; CI 0,53-0,66) (7).

De foreliggende studier viser ikke signifikant øget forekomst af inhibitor ved skift. Patient populationerne er imidlertid enten meget små eller meget selekterede, med lav risiko for inhibitor, og opfølgningen er mangelfuld. Graden af evidens er lav, da der er betydelige bias. På baggrund af de tilgængelige studier kan man ikke med sikkerhed udelukke at skift af rekombinant FVIII medfører en øget risiko for udvikling af inhibitor.

## **Rekombinant FVIII med forlænget halveringstid**

### *Baggrund*

Elocta er et nyt rekombinant FVIII med forlænget halveringstid, som blev markedsført i Danmark januar 2016. Elocta er godkendt til behandling af tidligere behandlede voksne og børn fra 6 år (PTP). PUP-studiet pågår stadig.

Elocta er rekombinant FVIII fusioneret med FC-delen af IgG antistof, hvorved halveringstiden øges med ca. 50 % til en gennemsnitlig halveringstid på ca. 19 timer. Den længere halveringstid giver mulighed for længere interval mellem infusionerne, eller medfører et højere FVIII through niveau ved samme dosis og interval. FVIII niveau før næste infusion er en surrogatmarkør for blødningskontrol, men er korreleret til antal blødninger pr. år i observationelle kliniske studier (29). Standard rekombinant FVIII doseres 3-4 gange pr. uge for at opnå et FVIII niveau > 1 % før næste infusion.

### *Effekt og sikkerhed*

Der foreligger ingen studier, hvor effekt og sikkerhed sammenlignes med standard rekombinant FVIII.

I fase 3 studiet blev 165 PTP over 12 år med svær hæmofili A behandlet med Elocta i individuelt tilrettelagt profylakse (25-65 IE/kg hver 3.-5. dag). Profylakse med ugentlig dosering (65 IE/kg én gang om ugen) eller dosering efter behov ved blødningsepisode (10-50 IE/kg). Allokeringen til de to grupper som fik profylakse var ikke tilfældig og behandlingen foregik ublindet. Patienter med tidligere inhibitor var på forhånd ekskluderet. Den gennemsnitlige behandlingstid var hhv. ca. 32, 28 og 29 uger i de tre grupper.

De 118 patienter, som fik individuelt tilrettelagt profylakse med dosering hver 3.-5. dag, havde i gennemsnit 1,6 (0,0-4,7) blødninger pr. år, hvilket svarer til den frekvens man ser ved profylakse med standard rekombinant FVIII doseret hver 2.-3. dag. De 23 patienter, hvor Elocta blev doseret en gang ugentlig, havde i gennemsnit 3,6 (1,9-8,4) blødninger pr. år. Ved behandling af de 757 rapporterede blødninger i studiet kunne henholdsvis 87,3 % og 97,8 % kontrolleres ved anvendelse af henholdsvis en enkelt og to infusioner. Der var ingen tilfælde af inhibitor i nogle af grupperne (30).

I Kids A-long studiet på 71 PTP under 12 år gav profylaktisk behandling med 2 gange ugentlig infusion med Elocta et gennemsnitligt antal årlige blødninger på 1,96 (0-3,96) og ingen inhibitorer (31). PUP studie pågår.

Der er endnu begrænset erfaring med anvendelsen af Elocta hos ældre over 65 år, samt til hæmostatisk behandling ved kirurgi. Der er i det godkendte produktresumé beskrevet 23 større kirurgiske indgreb på 22 patienter i de kliniske studier.

Den forlængede halveringstid kan i nogle tilfælde være en fordel hos patienter med blødninger under profylakse med standard rekombinant FVIII, hvor alternativet er dosisøgning eller daglig infusion. Hos patienter hvor veneadgang er vanskelig kan længere doseringsinterval på samme dosis være en fordel.

## 7.2 Hæmofili B

### Rekombinant FIX

#### Konklusion

- De foreliggende studier viser ikke forskel i effekt og sikkerhed af de rekombinante FIX produkter til behandling af PTP med over 50 behandlingsdage og ingen nuværende eller tidligere inhibitor (lav evidens)
- Der er ikke er dokumentation for sikkerheden ved skift af rFIX hos uselekterede patienter (ingen evidens).

#### Effekt og sikkerhed

BeneFix har været på markedet siden 1993. Effekt og sikkerhed af BeneFix blev initialt undersøgt i et randomiseret crossover-studie med plasmaderiveret FIX (pdFIX) og rekombinant FIX (rFIX) omfattende 11 patienter med svær eller moderat hæmofili B. Genfindning af rFIX var lavere end genfindning af pdFIX (rFIX:  $37,8 \pm 14,0$  %, pdFIX:  $52,6 \pm 12,4$  %,  $p < 0,05$ ). Der fandtes ingen forskel på halveringstiden for de to FIX-koncentrater (rFIX:  $17,7 \pm 5,3$  timer, pdFIX:  $18,1 \pm 5,1$  timer) (32). Efterfølgende undersøgelser har været observationelle studier, som har bekræftet den hæmostatiske effekt (33-35), samt fokuseret på bivirkninger såsom udvikling af inhibitor og allergiske reaktioner. Nogle af disse emner er også vurderet i registerstudier foretaget i Europa og USA (36-38). Rendo et al. har i 2015 publiceret en analyse af sikkerhedsdata fra 6 prospektive kliniske studier af behandling af hæmofili B med rFIX (39).

Rixubis er et nyt rFIX-koncentrat, som blev godkendt af EMA i december 2014, og som snart forventes markedsført i Danmark. Den offentlige tilgængelige assesment rapport fra EMA giver en oversigt over de første studier med Rixubis. Rixubis er foreløbig undersøgt i et studie på 73 PTP over 12 år, og 24 PTP under 12 år, hvor det er sammenlignet med BeneFix og Immunine (et pdFIX-koncentrat som ikke er markedsført i Danmark). Undersøgelserne har vist, at effekt og sikkerhed af Rixubis er analog med komparatorerne. Rixubis har ligesom BeneFix en lavere genfindning end pdFIX (40). Der er ikke set udvikling af FIX-inhibitor i de foreliggende studier med Rixubis, hvilket man heller ikke ville forvente på basis af det lille patientantal. Der foreligger endnu ikke resultater af studier med PUP.

#### Skift af rekombinant FIX

Studierne af Rixubis inkluderede patienter, som blev skiftet fra tidligere FIX-produkt til Rixubis. Patienter med færre end 50 behandlingsdage eller tidligere eller nuværende inhibitor blev i den forbindelse ekskluderet. Der er ingen erfaring med skift af rFIX hos uselekterede patienter.

## 7.3 Von Willebrand sygdom

### Von Willebrand faktor i kombination med FVIII

#### Konklusion

- Der er ikke studier som har undersøgt forskelle i effekt og sikkerhed mellem de forskellige produkter af plasmaderiveret von Willebrand faktor i kombination med FVIII (ingen evidens).

#### Effekt og sikkerhed

Der er ved systematisk litteratursøgning ikke fundet studier, hvor de forskellige produkter til behandling af von Willebrand sygdom er sammenlignet med hinanden. Der forekommer kun studier af deskriptiv karakter uden kontrolgruppe.



De forskellige plasmaderiverede von Willebrand produkter varierer med hensyn til FVIII-indhold. Haemate indeholder VWF/FVIII i forholdet 2,4/1. Wilnativ indeholder VWF/FVIII i forholdet 1/1. Wilfact indeholder slet ikke FVIII. Der er beskrevet forekomst af trombose ved suprafysiologisk FVIII-niveau hos patienter i Haemate behandling. Det ser ikke ud til at være tilfældet i observationelle studier ved behandling med Wilnativ (41). FVIII bør monitoreres ved gentagen dosering af Haemate, og ved høje værdier må man overveje skift til Willfact eller Wilnativ.

Derudover adskiller de plasmaderiverede produkter ved virus-inaktiveringsmetode (se afsnit 9, og bilag 3).

## 7.4 Inhibitor

### rFVIIa og APCC til behandling og forebyggelse af blødning ved inhibitor

#### Konklusion

- Der synes ikke at være forskel i hæmostatisk effekt af rFVIIa og APCC (lav evidens).
- rFVIIa er rekombinant og APCC er plasmaderiveret, hvorfor produkterne ikke kan ligestilles med hensyn sikkerhed (ingen evidens).

#### Baggrund

Ved inhibitor i høj titer er substitutionsfaktorproduktet uvirksomt. Indtil APCC kom på markedet i 1976 døde inhibitorpatienter ofte af blødning. APCC er et plasmaderiveret produkt, der består af flere aktiverede koagulationsfaktorer. Senere kom rekombinant FVIIa, og begge produkter er virksomme ved inhibitor. rFVII har en meget kort halveringstid, og doseres hver 2.-3. time. APCC doseres 2-3 gange i døgnet.

#### Effekt

Ultimo 2015 publicerede Matino et al et Cochrane-review (42), som opsummerer og diskuterer de to eneste randomiserede studier (Astermark 2006 og Young 2008), hvor rFVIIa sammenlignes med et plasmaderiveret faktorkoncentrat (aktiveret protrombin-kompleks-koncentrat, APCC) til behandling af blødning hos patienter med svær hæmofili, som har udviklet inhibitor.

I studiet af Astermark blev patienterne randomiseret til APCC 75- 100 IE/kg (target 85 IE/kg) som en enkelt intravenøs dosis, eller rFVIIa 90-120 µg/kg (target 105 µg/kg) som en intravenøs bolus, der blev gentaget efter to timer. I studiet af Young blev patienterne randomiseret til a) rFVIIa 90 µg/kg givet som en intravenøs bolus efter blødningsdebut og gentaget efter tre og seks timer, b) rFVIIa 270 µg/kg, som en enkelt intravenøs bolus fulgt af to placeboinfusioner eller c) aPCC 75 IE/kg, som en enkelt intravenøs bolus.

De to randomiserede studier anvendte ikke samme primære effektmål, og kun studiet af Young anvendte et objektivi effektmål (algoritme inkluderende både smerte og bevægelighed i led) frem for et rent subjektivt effektmål. Young et al. vurderede som det eneste studie også sikkerheden. På denne baggrund var det ikke muligt at foretage en metaanalyse med begge studier.

Der blev ikke fundet forskel i den hæmostatiske effekt i nogen af de to studier, men begge studier havde metodologiske svagheder såsom mangelfuld blinding, mangelfuld redegørelse for randomisering, selektiv datarapportering (manglede opgørelse af intention to treat populationen) og stort frafald af patienter, hvorfor RADS vurderer kvaliteten af evidensen som

lav. Det er på baggrund af den spinkle evidens ikke muligt at konkludere, om rFVIIa eller APCC er mest effektivt.

#### *Sikkerhed*

Med hensyn til sikkerhed er rFVIIa rekombinant, og APCC plasmaderiveret. Der har ikke været tilfælde af smitteoverførsel via APCC efter indførelse af virusinaktivering, men ud fra de samme teoretiske overvejelser som for rekombinant FVIII og FIX vurderes plasmaderiverede produkter, som udgangspunkt, som mindre sikre.

#### **Immuntolerance behandling ved inhibitor**

Ved immuntolerance behandling gives store doser faktor gennem længere tid. Immunsystemet genvinder tolerancen og faktor produktet bliver igen virksomt. Det har afgørende betydning for prognose og livskvalitet. Inhibitor er sjælden ved hæmofili B, og det følgende handler om immuntolerance behandling ved hæmofili A.

Immuntolerance behandling kan gives som højdosisbehandling (200 IE FVIII/kg legemsvægt dgl) eller lavdosis behandling, hvor lavdosis kan være daglig behandling med mindre dosis (50-100/kg legemsvægt) eller svarende til almindelig profylakse med infusion tre gange om ugen.

Højdosis behandling fører til hurtigere eliminering af inhibitoren og samtidigt ses færre blødninger (43). Ved højtiteret inhibitor foretrækkes derfor højdosis behandling. Udover titeren afhænger behandlingsvalget af blødningsfrekvens og af hvad det er praktisk muligt at gennemføre for patienten og familien.

#### **Rekombinant FVIII til immuntolerancebehandling ved hæmofili A med inhibitor**

##### **Konklusion**

- Anvend samme faktorprodukt, som patienten i forvejen anvender til immuntolerance behandling
- Overvej plasma deriveret FVIII med von Willebrand faktor som 2. valg.

Det har været omdiskuteret, om plasmaderiveret FVIII i kombination med VWF er mere effektivt end rekombinant FVIII til immuntolerance behandling.

#### *Effekt*

Der er ingen prospektive randomiserede studier der sammenligner plasmaderiveret FVIII og rekombinant FVIII til immuntolerance behandling. De eksisterende studier viser at både plasmaderiverede og rekombinante produkter kan anvendes til immuntolerance behandling. (44). Ved immuntolerance behandling med rFVIII er der fundet succesrate på 70% (43). Der foreligger data fra immuntolerance induktion på plasmaderiverede produkter indeholdende VWF, som viser komplet tolerance hos 70,8 % af de 48 deltagere i studiet (45).

De foreliggende studier demonstrerer ikke om rekombinante FVIII produkter er bedre til immuntolerance behandling end plasmaderiverede eller omvendt. Ved immuntolerance behandling anvendes derfor det rekombinante FVIII produkt, som patienten var i behandling med, da inhibitoren opstod. Ved svigt af denne behandling er plasmaderiveret FVIII produkt i kombination med VWF andet valg.

## 8 Adhærens

### Konklusion:

- Der er aktuelt ikke evidens for forskelle mellem de enkelte produkter, som kan være af betydning for patientens adhærens til behandlingen og dermed for valg/fravalg af produkt
- Det er uvist, hvorledes adhærens påvirkes af produkter med længere halveringstid, men endnu upublicerede data tyder på, at adhærensen forbedres sammenlignet med standardprodukter.

### Generelle betragtninger om adhærens hos patienter med hæmofili

Hæmofilipatienter har ofte en stor viden om egen sygdom samt behovet for og rationale bag substitutionsbehandling. God adhærens til profylaktisk behandling er den mest effektive strategi for at forebygge ledskader hos patienter med svær hæmofili (46). Endvidere findes der en sammenhæng mellem høj selvrapporert adhærens og lavt antal af blødningsepisoder hos patienter med alvorlig hæmofili (47).

Et review anfører, at motiverende faktorer for adhærens var oplevelse af symptomer, en tro på behandlingens vigtighed, og et godt forhold til behandlerne. Vigtige barrierer var fravær af eller sjældne symptomer og stigende alder (48). Dette understreger vigtigheden af patientinddragelse samt en pædagogisk tilgang blandt behandlerne for at optimere patienternes egenmestring.

Derudover anfører patienter, som har deltaget i en europæisk spørgeskemaundersøgelse, blandt andet lettere administrationssystemer, forbedret opbevaring og forbedrede administrationsveje, som redskaber til at fremme forbedret adhærens (49). Berntorp angiver, at produkter med flere styrker, længere halveringstid og lettere rekonstitutions- og infusionsprocedure kan forbedre adhærens (46).

### Er der forskelle mellem produkterne af betydning for patientens adhærens?

Der er ikke identificeret studier, der angiver, at et givent device/rekonstitutions-system er bedre end et andet i forhold til adhærens. Cimino et al sammenligner 5 forskellige systemer. Patienterne angiver deres præference ud fra billeder og beskrivelser af systemerne (50). Musso et al angiver, at 34 ud af 44 patienter, der skiftede til et produkt med et nålefrit rekonstitutions-system efterfølgende foretrak dette (51). Vidovic et al diskuterer, at dette rekonstitutions-system muligvis vil forbedre adhærens (52). Sammenhængen mellem præference for rekonstitutions-system og adhærens er dog ikke undersøgt.

Det er endnu uafklaret, hvilken betydning produkter med længere halveringstid vil have i relation til adhærens (53). Som udgangspunkt kunne man forvente, at langtidsvirkende produkter, som skal anvendes med større doseringsintervaller, ville fremme adhærens om end man også kan forestille sig ulemper ved produkter med forlænget virkningsvarighed hvad angår adhærens. Risikoen ved at glemme en dosis af et produkt med lang virkningsvarighed må antages at være højere end risikoen ved at glemme en dosis af et produkt med standard virkningsvarighed, da førstnævnte situation vil medføre en længere periode med lavt faktorniveau. Omvendt vil en forsinket indgift af et produkt med lang virkningsvarighed være mindre risikabelt end en forsinket indgift af et produkt med standard virkningsvarighed (53). Et upubliceret studie omhandlende 2805 patienter i behandling med FVIII produkter (N=300 i behandling med langtidsvirkende FVIII sammenlignet med N=2505 i behandling med standard FVIII produkter) viste signifikant bedre adhærens (86 % vs. 80 % baseret på Medication

Possession Ratio) blandt patienterne i behandling med langtidsvirkende FVIII (Buckley BC et al 2016, poster).

## 9. Håndtering og fremstilling af lægemidlerne (virusinaktivering)

### Er der forhold som potentielt kan have betydning for valg/fravalg af produkt

#### Konklusion:

- Siden markedsføring af rekombinante faktorprodukter har der i Danmark været tradition for at foretrække disse for at minimere risikoen for overførsel af patogener. Til trods for udviklingen af virusinaktiverende metoder og den deraf følgende sikkerhed, som er forbundet med anvendelse af plasmaderiverede produkter i dag, vurderes det, at rekombinante produkter generelt fortsat vil være at foretrække frem for plasmaderiverede.
- Der er ikke fundet forhold omkring virusinaktiveringsmetode som har betydning for valg/fravalg af rekombinante produkter.
- Det vurderes, at produkter med lang holdbarhed, herunder holdbarhed uden for køl, generelt er at foretrække. Det vurderes dog ikke at være af så stor vigtighed, at det har betydning for valg/fravalg af produkter.
- De forskellige retningslinjer vedrørende infusion af produkterne vurderes ikke at være af så stor vigtighed, at det har betydning for valg/fravalg af produkter.
- Pakningsstørrelsen vurderes ikke at have betydning for valg/fravalg af produkter.
- Der ønskes flest mulige antal styrker tilgængelige, men det vurderes dog ikke at være af så stor vigtighed, at det har betydning for valg/fravalg af produkter
- Behovet for en produkt-specifik standard ved analyse i one-stage clot assay skaber udfordringer i klinikken med risiko for, at den forkerte analyse udføres. Det vurderes dog ikke at være af så stor vigtighed, at det har betydning for valg/fravalg af produkter
- Individuelle PK-baserede behandlingsregimer vil formentlig vinde indpas i fremtiden, men aktuelt doseres faktorprodukter fortsat på baggrund af vægt, og det vurderes ikke, at muligheden for PK-baserede behandlingsregimer er af så stor vigtighed, at det har betydning for valg/fravalg af produkter.

Der er foretaget en struktureret gennemgang af aspekterne vedrørende lægemiddelhåndtering, der knytter sig til de lægemidler, som denne vejledning omfatter, herunder:

- Virusinaktivering og donorforhold (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitution
- Infusionshastighed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Pakningsstørrelser
- Genfinding af faktoraktivitet

#### Virusinaktivering og donorforhold

Plasmaderiverede faktorprodukter fremstilles af kryopræcipitat, som er fremstillet af donorplasma. Det store antal HIV og Hepatitis C smittede bløderpatienter i 1980'erne medførte, at man for alvor blev opmærksom på risikoen for overførsel af patogener ved anvendelse af plasmaderiverede faktorprodukter. Dette bevirkede også, at en række virusinaktiverende trin blev indført i fremstillingen af plasmaderiverede faktorprodukter (54). Dette har medført, at anvendelsen af plasmaderiverede faktorprodukter i dag anses for

værende sikker og forbundet med minimal risiko for overførsel af patogener (55,56). Producenterne af de plasmaderiverede produkter har ligeledes indført restriktive donorkriterier, hvilket også har bidraget til at øge sikkerheden i forbindelse med anvendelse af produkterne (57).

Der har imidlertid været et ønske både blandt patienter og behandlere om helt at undgå plasmaderiverede produkter, og dette har medført udviklingen af rekombinante faktorprodukter (58,59). Rekombinante faktorprodukter er fremstillet ud fra cellelinjer, hvori der er indsat et gen for den koagulationsfaktor, man ønsker fremstillet. Dermed indgår der ikke donorplasma i fremstillingen af rekombinante produkter. Imidlertid er der en teoretisk risiko for, at cellelinjen, som de rekombinante produkter fremstilles i, kan blive kontamineret, og derfor indgår virusinaktiverende trin i fremstillingen af rekombinante faktorprodukter (udviklingen gående over 1. 2. og 3. generationspræparater. Desuden er der en igangværende tendens mod at eliminere humant materiale (typisk humant albumin) fra fremstillingsprocessen af rekombinante produkter, da dette teoretisk også vil bidrage til yderligere at minimere risikoen for overførsel af patogener (60,61).

Det er dog ikke alle patogener, der inaktiveres via den virusinaktiverende behandling. Således anføres for de plasmaderiverede produkter, at parvovirus teoretisk kan findes i produktet, mens der for et enkelt plasmaderiveret produkt på det danske marked ligeledes er en risiko for, at Hepatitis A virus kan findes i produktet. Derfor anbefales vaccine mod Hepatitis A og B, forud for anvendelse af plasmaderiverede produkter.

Spørgsmålet om hvorvidt prioner, der teoretisk kan overføre smitte med variant Creutzfeldt-Jakob sygdom kan forefindes i plasmaderiverede produkter har været genstand for debat (62-64). Der har til dato ikke været rapporteret om overførsel af variant Creutzfeldt-Jakob sygdom via plasma eller plasmaproteiner, men det er et område, der fortsat diskuteres og er kilde til bekymring, idet de nuværende metoder til inaktivering af virus ikke fjerner prioner.

Se bilag 3 for oversigt over fremstillingsdetaljer vedrørende lægemidler på det danske marked til behandling af hæmofili A og B (med og uden inhibitorer) samt von Willebrand Sygdom.

### **Opbevaringsbetingelser og holdbarhed**

De forskellige produkter adskiller sig både hvad angår opbevaringsbetingelser og holdbarhed. For de lægemidler, der skal opbevares på køl, gælder for de fleste, at de i en periode kan opbevares uden for køl. Denne periode uden for køl varierer dog for de forskellige lægemidler.

Lang holdbarhed er vigtig for at undgå kassation, da patienterne typisk har lager derhjemme til akut brug ved blødninger. Dette har primært betydning for patienter, der behandles on-demand. Patienter i profylaktisk behandling med faktorprodukter vil typisk have et regelmæssigt forbrug, således at det kan forudses, hvor stort et behov den enkelte vil have, og kassation som følge af ikke anvendt udløbet medicin kan undgås.

Hvad angår de lægemidler, som opbevares på de kliniske afdelinger, spiller holdbarhed uden for køl en mindre rolle, idet der typisk ikke vil være vanskeligheder forbundet med at opbevare lægemidlerne på køl, såfremt dette er påkrævet. For produkter, der skal opbevares på køl hos den enkelte patient, er holdbarhed uden for køl imidlertid af større vigtighed for at undgå kassation, idet opbevaring på køl vanskeligt kan opretholdes uafbrudt eksempelvis i forbindelse med, at patienterne medbringer medicin på rejser. Negrier anfører, at muligheden for at opbevare NovoSeven uden for køl muliggør transport af produktet uden tab af effekt samt tillader hurtig rekonstitution og dermed hurtig behandling i tilfælde af behov herfor (65). Særlige forhold kan således gøre sig gældende hos den enkelte patient der bevirker, at produkter med længere holdbarhed uden for køl må foretrækkes.

Efter rekonstitution er der også forskel på, hvor lang tid de forskellige produkter kan holde sig før indgift. Dette vurderes dog at være et mindre væsentligt aspekt af lægemiddelhåndteringen, idet lægemidlerne altovervejende rekonstitueres umiddelbart inden anvendelse.

De forskellige opbevaringsbetingelser øger risikoen for forkert opbevaring i forbindelse med skift mellem lægemidler. Dette kan påvirke patientsikkerheden og øge risikoen for unødigt spild. Se tabel 9.1 for oversigt over holdbarheden af de forskellige produkter.

### **Rekonstitution**

Alle lægemidler skal infunderes i.v. og skal opblandes før indgift. Hvert produkt har sit eget blandesystem med dertil hørende vejledning. Efter grundig oplæring kan de enkelte patienter eller pårørende håndtere denne opblanding og infusion.

Blandt læger og sygeplejersker fra de to danske hæmofilcentre er der klinisk erfaring for at patienter og pårørende har forskellige præferencer hvad angår rekonstitutionssystemerne. ReFacto benytter sig eksempelvis af en to-kammer sprøjte, som kan være svær/umulig at betjene for patienter med nedsat kraft og/eller bevægelighed i fingrene (f.eks. ved gigtsygdomme). Til gengæld er der blandt mange yngre patienter tilfredshed med ReFactos device, som de finder nemmere og mere smart. Advates device, Baxject, er et nåleløst rekonstitutionssystem, der er let at betjene, og som minimerer risikoen for kontaminering. Flere forældre udtrykker tilfredshed med, at rekonstitutionsprocessen med Baxject er tidsbesparende.

Risikoen for fejl ved opblanding og indgift opstår typisk, når plejepersonale på afdelinger, der ikke rutinemæssigt håndterer produkterne, skal varetage rekonstitutionen. I forbindelse med håndtering af Kogenate "Bayer" 's device kan man, såfremt man ikke er fortrolig med dette device, komme til at samle dette forkert, hvilket medfører, at solvensen løber ud og produktet dermed bliver fejlblandet. På den baggrund har hæmofilcentrene været nødt til at levere ekstra doser medicin til andre afdelinger. Desuden sidder filteret i dette device i selve nålen (som der kun leveres 1 af pr. pakning, og som ikke kan bestilles i løs vægt). Såfremt man stikker forkert, vil man derfor være nødsaget til at anvende en nål uden filter til infusion. Såfremt patienten har Port-A-Cath, skal der desuden bestilles ekstra specialfiltre, som skal skrues på devicet.

Plejepersonalet kan finde støtte på hæmofilcentrene, i produkternes indlægssedler samt på [www.iv-vejledninger.dk](http://www.iv-vejledninger.dk). Overordnet er der ikke fundet evidens for, at et rekonstitutionssystem systematisk er at foretrække frem for et andet, når patienterne først er blevet fortrolige med et givent system. Særlige forhold kan gøre sig gældende hos den enkelte patient der bevirker, at produkter med specifikke devices må foretrækkes.

### **Infusionshastighed**

De anbefalede infusionshastigheder varierer for de forskellige lægemidler og øger risikoen for fejl og forvekslinger ved skift. Fejlagtig infusionshastighed kan potentielt øge risikoen ved brug af produkterne. Retningslinjer vedrørende infusionshastighed efterleves ikke altid, men det generelle indtryk er, at man ikke oplever problemer i den sammenhæng.

### **Produktstyrker**

De forskellige faktorprodukter findes i forskellige styrker. Antallet af tilgængelige styrker pr. produkt har betydning for, hvor mange rekonstitutioner og eventuelt udtagning af delmængder, der skal foretages for at få den ønskede dosis. Ofte tilstræber man, at dosis til den enkelte patient tilpasses de tilgængelige styrker for at forenkle rekonstitutions- og

administrationsprocessen og reducere spild. En styrke, der tillader rekonstitution af 1500 IE uden behov for blanding er særlig anvendelig til teenagere. Epstein J et al anfører, at et bredt udvalg af produktstyrker er associeret med større doseringsnøjagtighed og flere single-vial brugere (66). Dette kan blandt andet muligvis bidrage til at reducere spild og øge adhærens. Særlige forhold kan således gøre sig gældende hos den enkelte patient der bevirker, at produkter med specifikke styrker må foretrækkes. Se tabel 9.1 for oversigt over styrkerne de forskellige produkter er markedsført i.

**Tabel 9.1: Produktstyrker og –holdbarhed af lægemidler på det danske marked til behandling af hæmofili A og B og von Willebrand Sygdom (ifølge oplysninger fra produktresuméerne)**

ATC		Styrke						Holdbarhed		
		250 IE	500 IE	1000 IE	1500 IE	2000 IE	3000 IE	I køleskab	Uden for køleskab*	Efter rekonstitution**
<b>B02BD02</b>	<b>Faktor VIII</b>									
	Advate	x	x	x	x	x	x	24 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤25°C	3 timer ≤25°C
	Helixate NexGen	x	x	x		x		30 mdr. 2–8°C	12 mdr. ≤25°C	3 timer Stuetemp.
	Kogenate "Bayer"	x	x	x		x	x	30 mdr. 2–8°C	12 mdr. ≤25°C	3 timer*** Stuetemp.
	Kovaltry	x	x	x		x	x	36 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤25°C	3 timer Stuetemp.
	NovoEight	x	x	x	x	x	x	30 mdr. 2–8°C	9 mdr. ≤30°C	4 timer ≤30°C 24 timer (2–8°C)
	ReFacto AF	x	x	x		x	x	36 mdr. 2–8°C	3 mdr. ≤25°C	3 timer ≤25°C
	Nuwiq	x	x	x		x		24 mdr. 2–8°C	1 mdr. ≤25°C	24 timer Stuetemp.
B02BD..	Elocta	x	x	x	x	x	x	36 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤30°C	6 timer ≤30°C
<b>B02BD06</b>	<b>Faktor VIII og von Willebrand faktor i kombination</b>									
	Haemate	500 IE (VIII) + 1200 IE (vWF) 1000 IE (VIII) + 2400 IE (vWF)						Ej relevant	36 mdr. ≤ 25°C	48 timer**** ved 25°C.
	Wilnativ	500 IE + 500 IE 1000 IE + 1000 IE						36 mdr. 2–8°C	2 mdr. ≤25°C	4 timer ≤25°C
<b>B02BD09</b>	<b>Faktor IX</b>									
	BeneFix		x	x	x	x		Ej relevant	24 mdr. ≤ 30°C	3 timer ≤25°C
	Rixubis	x	x	x	x	x		24 mdr. 2–8°C	6 mdr. ≤ 30 °C	3 timer ≤30°C
<b>B02BD10</b>	<b>Von Willebrand faktor</b>									
	Willfact	1000 IE						Ej relevant	36 mdr. ≤ 25°C	24 timer

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

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

\*\*\* Under brug 24 timer ved 30°C i PVC-poser til kontinuerlig infusion.

\*\*\*\*Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved

2 °C til 8 °C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### **Pakningsstørrelser**

Alle produkter sælges i pakninger á 1 stk. De fysiske mål på pakningerne adskiller sig lidt, men dette vurderes ikke at være af betydning for valg/fravalg af produkt.

### **Genfinding af FVIII produkter**

Det oprindelige assay til at teste for FVIII aktivitet er et one-stage clot assay baseret på aPTT. Det er fortsat det mest udbredte assay anvendt til at analysere FVIII aktivitet på verdensplan. Der findes flere typer one-stage clot assays, og afhængig af typen er det påvirkeligt af tilstedeværelsen af eksempelvis lupus antikoagulans og ufraktioneret heparin. Derfor udvikledes senere et kromogent assay, som dog fortsat er mindre udbredt end one-stage clot assayet, blandt andet fordi det er dyrere (67). Det kromogene assay har en lavere variationskoefficient end one-stage clot assayet, og der er ofte diskrepans mellem resultater opnået i de to assays. Den Europæiske Farmakopé for human koagulationsfaktor VIII kræver, at nye FVIII produkter ved fremstilling får tilskrevet deres potens baseret på analyse i et kromogent assay. EMA anbefaler, at samme assay anvendes til analyse af FVIII hos den enkelte patient (68). I dag anvendes både one-stage clot og kromogent assay ved genfindingsanalyser i patienter.

Der er to former for rekombinante FVIII produkter på det danske marked: Fuld-længde produkter, hvor det fulde gen for FVIII er indsat i en cellelinje, og produkter, hvor næsten hele den del af genet, der koder for det såkaldte B-domæne i FVIII er fjernet, før indsættelse i en cellelinje (nomenklaturen herfor veksler i produktresuméerne mellem B-domæne trunkeret, B-domæne fjernet og B-domæne slettet). Det har vist sig, at fuld-længde produkter generelt udviser mindre assay-diskrepans, når de potensbestemmes i hhv. one-stage clot og kromogent assay (typisk op til 20 % variation), mens visse af produkterne, hvor B-domænet er fjernet, har udvist større assay-diskrepans (op til 50 % variation). Dette har medført, at der for nogle af de sidstnævnte produkter er udviklet produkt-specifikke assay standarder, som skal anvendes, hvis produktet potensbestemmes i one-stage clot analyser (69,70). Desuden anføres i flere produktresuméer, at man bør være opmærksom på, at analyseresultaterne afhænger af reagenserne i de forskellige assays, og at man generelt skal være opmærksom på, at analyseresultater kan variere fra laboratorium til laboratorium.

Erfaring viser, at behovet for en produkt-specifik standard gør produkterne meget vanskeligere at håndtere i laboratoriet, idet man ved bestilling af analyser kan overse, at der er behov for at bestille analysen udført med en produkt-specifik standard. Dette medfører en risiko for fejlagtige analyser med risiko for deraf følgende fejlfortolkning og muligvis fejlbehandling, ligesom der kan være behov for at gentage fejlanalyserede assays. Den praktiske udførelse af analyser kompliceres således væsentligt, såfremt der er behov for at anvende en produktspecifik standard. Se tabel 9.2 for oplysninger vedrørende assays til potensbestemmelse af udvalgte rekombinante FVIII produkter.



**Tabel 9.2: Analysemetoder til potensbestemmelse af udvalgte rekombinante FVIII faktorprodukter**

Produkt	Indholdsstof	FVIII potensbestemt ved	Behov for produkt-specifik standard ved analyse i one-stage clotting assay?
Advate	FVIII Fuld-længde	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Nej
Helixate NexGen	FVIII Fuld-længde	One-stage clotting assay mod FDAs Mega standard, som er kalibreret mod WHO's standard i Internationale Enheder (IU).	Ej relevant
Kogenate "Bayer"	FVIII Fuld-længde	One-stage clotting assay mod FDAs Mega standard, som er kalibreret mod WHO's standard i Internationale Enheder (IU)	Ej relevant
Kovaltry	FVIII Fuld-længde	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Nej
NovoEight	FVIII B-domæne trunkeret	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Nej
ReFacto AF	FVIII B-domæne fjernet	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Ja
Nuwiq	FVIII B-domæne slettet	Europæisk Farmakopé Kromogent assay i Internationale Enheder (IU)	Ja
Elocta	FVIII B-domæne slettet	Europæisk Farmakopé Kromogent assay mod en produktspecifik (in-house) standard, som er kalibreret mod WHO's FVIII standard i Internationale Enheder (IU)	Nej

### Behandling baseret på individuel farmakokinetik

Valg af behandlingsdosis (antal IU pr. behandling) foretages i dag typisk på baggrund af patientens vægt. Denne metode til fastsættelse af behandlingsdosis tager imidlertid ikke højde for, at faktorprodukterne udviser individuel farmakokinetik (PK) i patienterne. Netop forskelle i PK kan muligvis forklare de varierende blødningsfænotyper, som ses hos patienter med svær hæmofili (71). Udviklingen går derfor mod implementering af PK modeller, der vil tillade dosisfastsættelse på baggrund af individuelle farmakokinetiske profiler (72). Forskellige PK modeller er allerede udviklet til dette formål, men der mangler fortsat data, der kan bruges til at vurdere, hvorvidt disse modeller kan resultere i behandlingsregimer, der er bedre end behandlingsregimer, der alene baseres på vægt (73-75). Desuden er det usikkert, hvilken rolle PK-baserede behandlingsregimer vil komme til at spille, når nye koagulationsfaktorprodukter med længere virkningsvarighed udvikles (72,75). Der er dog en forventning om, at PK-baserede behandlingsregimer vil få større udbredelse i fremtiden.

Såfremt denne form for PK-baserede behandlingsregimer skal implementeres, vil det kræve ændringer af klinisk praksis, herunder indførelse og anvendelse af ny software, et antal blodprøver til bestemmelse af den enkeltes PK-profil samt monitorering af faktorforbrug og behandlingseffekt (74). Nogle studier tyder på, at PK-baserede behandlingsregimer kan medføre et lavere forbrug af koagulationsfaktorprodukter end vægtbaserede behandlingsregimer samtidigt med, at man måske kan opnå bedre blødningskontrol og deraf mindre hæmofili-artrose (71,73,76,77). Hvorvidt dette er tilfældet generelt er der ikke på nuværende tidspunkt evidens for. Nogle produkter leveres med monitoreringsudstyr, som til dels forbereder produktet til anvendelse i individuelle PK-baserede behandlingsregimer (MyPKFIT (Baxalta), Haemoassist™ (Pfizer)), mens andre ikke gør.

## 10 Værdier og præferencer

Danmarks Bløderforening lægger vægt på følgende (iht. brev / bilag 2)

- Behandlingen bør tilstræbe at sikre, at den enkelte bløder og dennes familie og pårørende i videst muligt omfang får mulighed for at leve et normalt liv, som andre borgere, på trods af den kroniske sygdom.
- For de blødere, der danner inhibitor er omkostningerne store, både personligt og samfundsøkonomisk. Ikke mindst for de børn, hvor inhibitor bliver en kronisk tilstand kan der opstå ledskader i en alt for tidlig alder. Det kan have store personlige omkostninger ikke at kunne følge skolegang og have et fritidsliv med sine venner.
- Et nyt studie (SIPPET), hvor risikoen for inhibitor ved rFVIII er dobbelt så stor ift. plasmaderiveret FVIII bør være genstand for en kritisk vurdering og diskussion.
- I forhold til de nye produkter med længere halveringstid kan den længere virkning være gavnlig for eksempelvis for børn og deres familier, hvor børnene kan opnå et højere faktorniveau i en længere periode, og ikke skal stikkes så ofte. Anvendelse må bero på en klinisk vurdering. De nye produkter må forventes at blive indført gradvist samtidig med, at effekt og sikkerhed monitoreres tæt.
- Hvis man vælger, som det er praksis i andre lande, at skifte produkt hvert eller hvert andet år, bør transaktionsomkostningerne estimeres.
- Ved skift til nyt faktorkoncentrat bør transaktionsomkostninger, både for hæmofilicentrene og for den enkelte patient modregnes den forventede besparelse på medicinen.
- Håndterbarhed og doseringshyppighed, samt smertefrihed så vidt muligt, da det er med til at fremme både adhærens og livskvalitet.
- Der er stort potentiale i at understøtte patienterne i mere systematisk og rettidig registrering af blødninger og faktorforbrug, da patientrapporterede oplysninger vil kunne give både læger og patienter mulighed for at følge patientens adhærens.

RADS lægger vægt på:

- God effekt (hæmostatisk effekt, reduktion af blødningsrate og ledblødning)
- Ingen smitterisiko
- Lav risiko for inhibitor
- Mulighed for hjemmebehandling
- Mulighed for individualiseret behandling
- God adhærens
- At skift af faktorprodukt er lægefagligt forsvarligt. Ved skift alene på baggrund af pris bør besparelsen som minimum opveje ulemperne og omkostningerne (oplæring, ekstra ambulante besøg, blodprøver mv.).

## 11. Konklusion vedrørende lægemidlerne

### PUP med hæmofili A

- Anvend kun ét af følgende ligestillede rekombinante FVIII-produkter som 1. valg til PUP.

<b>Anvend som 1. valg til min. 25 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	Advate Helixate NexGen Kogenate "Bayer" Refacto AF
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	Elocta Kovaltry NovoEight Nuwiq

#### Begrundelse

RADS anbefaler, at man kun anvender de lægemidler, som er godkendt til behandling af PUP, hvorfor kun fire af de otte lægemidler kommer i betragtning her.

I praksis er PUP oftest små børn, hvor ca. halvdelen i forvejen har ældre søskende med hæmofili. RADS finder af hensyn til patientsikkerheden, at det er hensigtsmæssigt, at familiemedlemmer anvender samme produkt. Samtidig vil en stor del indgå i studier. RADS vurderer på denne baggrund, at min. 25 % af PUP kan anvende det produkt som bliver 1. valg.

### PTP med hæmofili A, som opfylder kriterierne for skift

- Anvend ét af følgende ligestillede rekombinante FVIII-produkter som 1. valg til PTP, som opfylder kriterierne for skift.

<b>Anvend som 1. valg til min. 90-95 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	Advate Helixate NexGen Kogenate "Bayer" Kovaltry NovoEight Nuwiq Refacto AF
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	Elocta

#### Begrundelse

Der er ikke forhold, der taler imod at ligestille de nævnte standard rFVIII produkter til den generelle patientpopulation. Der kan være individuelle patientforhold (fx nedsat kraft eller bevægelighed i fingrene) som, afhængig af hvad der bliver 1. valg, har betydning for patientens mulighed for at anvende det rekommanderede produkt.

Elocta har længere halveringstid end de øvrige produkter. Der er endnu begrænset erfaring med Elocta - særlig hos ældre og patienter som gennemgår kirurgi. Dertil kommer, at erfaringen med sikkerheden ved skift til Elocta er endnu mere begrænset end ved skift mellem standard rFVIII præparater.

**PTP med hæmofili A og gennembrudsblødninger eller vanskelig veneadgang**

- Overvej Elocta hos patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på standard profylakse med rFVIII
- Overvej Elocta hos patienter med vanskelig veneadgang.

<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	Elocta
---	--------

Begrundelse

Den længere halveringstid af Elocta medfører højere FVIII niveau før næste dosis end standard FVIII produkter ved samme dosis og interval. Hos patienter med gentagne, dokumenterede gennembrudsblødninger kan man overveje at skifte til Elocta, fordi man opnår et højere FVIII niveau uden at øge doseringshyppigheden.

Hos patienter hvor veneadgang udgør et problem, kan man overveje skift til Elocta for at opnå et længere doseringsinterval og dermed færre ugentlig infusioner.

**PUP med hæmofili B**

- Anvend kun følgende rekombinante FIX-produkt som 1. valg til PUP.

<b>Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	BeneFix
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	Rixubis

Begrundelse

RADS anbefaler, at man kun anvender det lægemiddel, som er godkendt til behandling af PUP, hvorfor kun BeneFix er anbefalet.

**PTP hæmofili B, som opfylder kriterierne for skift**

- Anvend ét af følgende ligestillede rekombinante FIX-produkter som 1. valg til PTP, som opfylder kriterierne for skift.

<b>Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	BeneFix Rixubis
---	--------------------

Begrundelse

Der er ikke forhold der taler imod at ligestille de nævnte produkter til den generelle patientpopulation. Der kan være individuelle patientforhold, som, afhængig af hvad der bliver 1. valg, har betydning for patientens mulighed for at anvende det rekommanderede produkt.

### Von Willebrand Sygdom

- Anvend Haemate eller Wilnativ som 1. valg
- Skift til Wilnativ eller Willfact ved høj FVIII.

<b>Anvend som 1. valg til min. 75 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	Haemate (komb. VWF+rFVIII) Wilnativ (komb. VWF+rFVIII)
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	Willfact (ren VWF)
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling imod)	
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	

#### Begrundelse

Der er ikke forhold der taler imod at ligestille Haemate og Wilnativ til den generelle patientpopulation. Indholdet af faktor VIII er forskelligt. Hvis patienten får forhøjet faktor VIII niveau ved behandling med Haemate skifter man til Wilnativ eller Willfact. Hvis patienten får forhøjet faktor VIII niveau ved behandling med Wilnativ skifter man til Willfact.

### Behandling af blødning hos patienter med hæmofili og inhibitor

- Anvend rekombinant FVIIa (NovoSeven) som 1. valg
- Overvej APCC (Feiba) ved dårlig hæmostatisk effekt af rFVIIa, eller hvor længere doseringsinterval er påkrævet.

<b>Anvend som 1. valg til min. 75 % af populationen</b> (Stærk anbefaling for)	NovoSeven
<b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)	Feiba

#### Begrundelse

RADS anbefaler rekombinant FVIIa fremfor APCC, som er plasmaderiveret. APCC indeholder små mængder FVIII, der kan give anamnestic respons og stimulere inhibitor. Rekombinant FVIIa skal pga. en kort halveringstid (4-6 timer) doseres hyppigt (med 2-3 timers interval). APCC kan pga. den længere halveringstid doseres med 8-12 timers interval.

## 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Anbefalingerne i afsnit 11 giver grundlag for at ligestille ét eller flere lægemidler til følgende patientpopulationer

### PUP med hæmofili A

Følgende lægemidler er ligestillede valg til nye patienter, som ikke tidligere har været behandlet med et FVIII-produkt.

Lægemiddel	Sammenligningsgrundlag
Advate	1 IE
Helixate NexGen	1 IE
Kogenate Bayer	1 IE
Refacto AF	1 IE

### PTP med hæmofili A, som opfylder kriterierne for skift

Følgende lægemidler er ligestillede valg til patienter, som i forvejen er i behandling med et FVIII produkt, og opfylder kriterierne for skift (jf. afsnit 15).

Lægemiddel	Sammenligningsdosis
Advate	30 IE/kg
Helixate NexGen	30 IE/kg
Kogenate "Bayer"	30 IE/kg
Kovaltry	30 IE/kg
NovoEight	30 IE/kg
Nuwig	30 IE/kg
Refacto AF	30 IE/kg

### PTP med Hæmofili B, som opfylder kriterierne for skift

Følgende lægemidler er ligestillede valg til patienter, som i forvejen er i behandling med et FIX produkt, og opfylder kriterierne for skift (jf. afsnit 15).

Lægemiddel	Sammenligningsgrundlag
BeneFix	50 IE/kg
Rixubis	50 IE/kg

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedrørende lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

## 13 Kriterier for igangsætning af behandling

Hæmofili diagnosticeres og behandles i henhold til internationale guidelines. Ved svær hæmofili igangsættes forebyggende behandling på tidspunktet for eller før første ledblødning. Ved moderat hæmofili overvejes forebyggende behandling afhængig af tendensen til spontan eller traumatisk blødning.

## 14 Monitorering af effekt og bivirkninger

De eksisterende hæmofilidatabaser ved de to hæmofilicentre er baseret på retrospektiv indtastning af data indrapporteret på papirschema eller i Excel ark, og indrapportering er besværlig og tilsvarende mangelfuld. Der bør etableres en IT-løsning der understøtter tidstro registrering af faktorforbrug og blødningsepisoder ved hjemmebehandling.

Led-status bør vurderes ved fysioterapeut hvert halve år hos patienter med svær hæmofili. Inhibitor bør monitoreres hver 6.-12. måned efter de første 100 behandlingsdage, dog hver 3. måned det første år efter skift af faktorprodukt. Data bør opgøres på nationalt niveau hver 6. måned.

## 15 Kriterier for skift af behandling

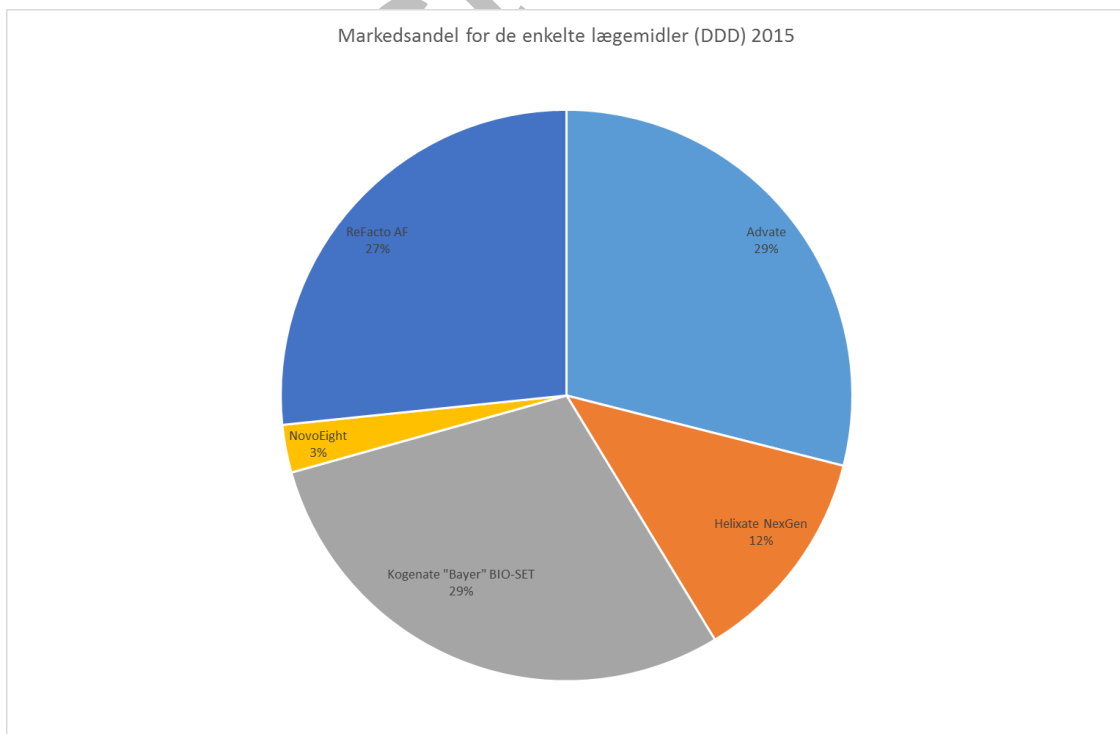
### RADS anbefaler skift af behandling i følgende tilfælde

- Skift behandling på lægefaglig indikation.
- Skift PTP til det rekommanderede produkt når det hidtil anvendte produkt udgår.

### Hæmofili A.

#### Baggrund

De danske patienter har hidtil kun skiftet produkt, når produktet udgik, eller i forbindelse med kliniske studier. De nyeste rekombinante FVIII produkter på det danske marked, Nuwiq og NovoEight, har derfor kun en ganske lille markedsandel.



### *Sikkerhed*

Der er begrænset evidens for sikkerheden ved skift af faktorprodukt, hos især børn og yngre patienter, ældre patienter, patienter med få behandlingsdage og patienter med nuværende eller tidligere inhibitor. Hos disse grupper er risikoen for inhibitor samtidig størst. Ved udvikling af inhibitor stiger medicinudgiften til behandling af blødning, profylakse og immuntolerance behandling og en 10-dobling er ikke usædvanlig ved høj titret inhibitor. Et enkelt ekstra tilfælde af inhibitor ved skift til et billigere produkt kan medføre at de samlede medicinomkostninger for populationen stiger. Risikoen for sygefravær, invaliditet og erhvervsudygtighed hos patienten stiger, og kan medføre yderligere omkostninger.

### *Praktiske forhold*

Skift af faktorprodukt hos hæmofili patienter i hjemmebehandling kan kun ske efter forudgående grundig information og oplæring, og det vil kræve mindst tre ekstra ambulante besøg med test infusion af det nye produkt og monitorering af inhibitor før og efter skift. Der er begrænset ambulant kapacitet og kun få læger, der besidder den nødvendige ekspertise. Med den nuværende kapacitet vil det tage 6-12 måneder at se alle patienter i ambulatoriet.

Skift af faktorprodukt stiller store krav til patient og familie, og ressourcetsvage patienter (og familier) bør undgå skift af faktorprodukt. I forvejen er udeblivelser fra ambulant kontrol et problem, og hos patienter med ustabil fremmøde vil det være vanskeligt at gennemføre skift på forsvarlig vis. Motiverede patienter vil være bedst egnede til skift.

Skift af faktorpræparat medfører derudover afledte omkostninger for patienten i form af fravær fra skole og arbejde og transportudgifter.

### *Forsyningsikkerhed*

Ud over de sikkerhedsmæssige og praktiske forhold for patient og behandler omkring skift er man også nødt til at sikre, at der er mere end et FVIII produkt på det danske marked. Forsynings sikkerhed er afgørende og faktorproduktion er følsom. Der har tidligere været tilfælde af produktionssvigt af rekombinant FVIII, hvorfor forbruget bør fordeles på flere produkter/producenter. I Storbritannien byder firmaerne på fastansatte markedsandele i en e-auktion. Konsekvens-analyse af forskellige fordelingsscenarier udføres af statistikere under forhandlingerne. Vinderne af markedsandelene er sikret en vis omsætning, og modellen har medført betydelig reduktion af prisen pr. enhed (78).

### *Konklusion*

Da sikkerheden ved skift er uafklaret anbefaler RADS, at patienter generelt kun skifter faktorprodukt, på lægefaglig indikation eller når produktet udgår fra markedet.

Hos motiverede patienter hvor risikoen for udvikling af inhibitor vurderes som lav kan man overveje at tilbyde patienten at skifte til det rekommanderede faktorprodukt.

Hvis Kogenate "Bayer" og Helixate NexGen, som planlagt, udgår af markedet, vil ca. 1/3 af alle hæmofili A patienter skulle skifte produkt det kommende år. RADS anbefaler at denne patientgruppe skifter til det rekommanderede produkt (under forudsætning af at produktet fortsat er på markedet).

## **Hæmofili B**

- Skift behandling på lægefaglig indikation

Der er ingen international erfaring med skift af rekombinant FIX på andet end lægelig indikation. Risikoen for inhibitor er mindre ved hæmofili B, men Rixubis er kun afprøvet hos en



selekeret population. Overvejelserne om afledte omkostninger er i øvrigt de samme som for hæmofili A.

### Von Willebrand sygdom

- Skift behandling på lægefaglig indikation

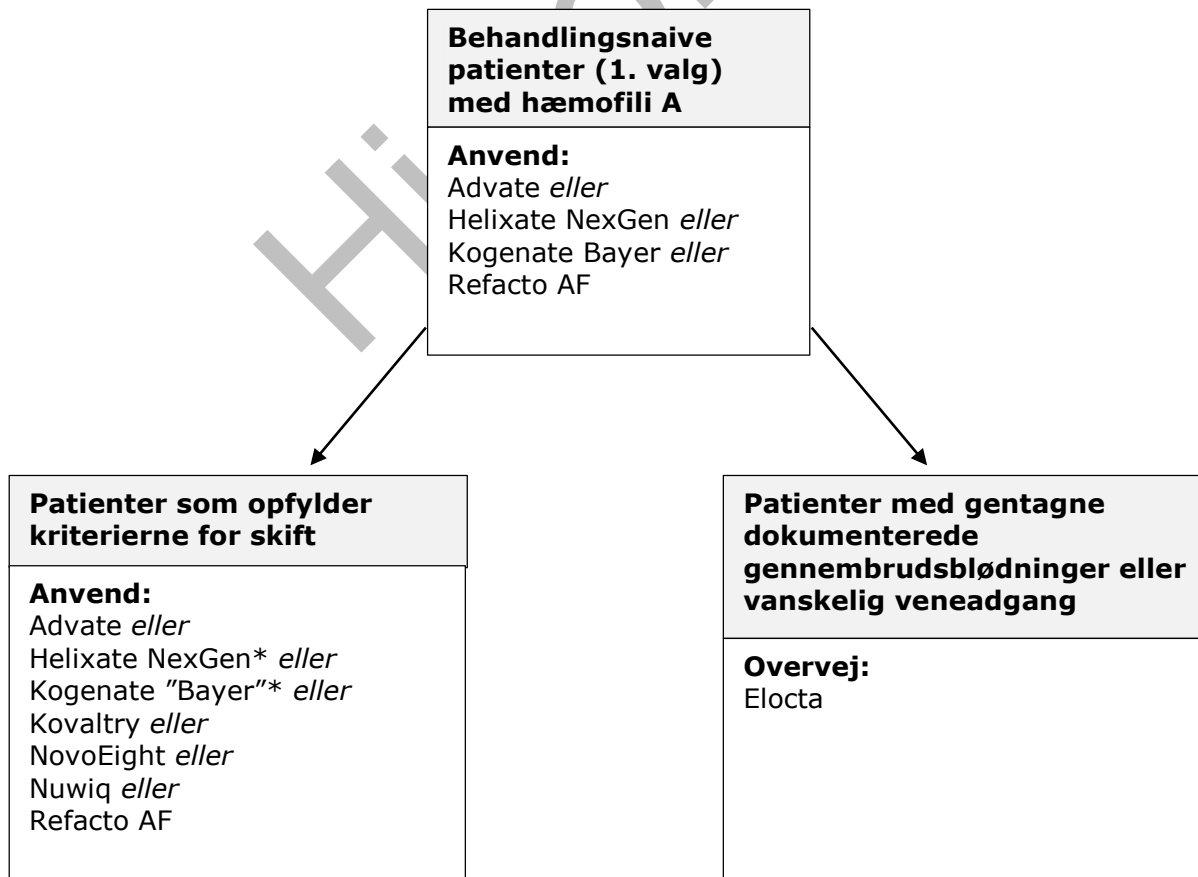
De fleste von Willebrand patienter behandles kun ved behov og har få doser som hjemmelager. Udgifterne til testdosis og udskiftning af hjemmelager vil derfor øge medicinudgiften. Ved profylakse og behandling i forbindelse med operationer vil FVIII-niveau afgøre behandlingsvalg.

### 16 Kriterier for seponering af behandling

Hæmofili A og B og von Willebrand sygdom er medfødte, og behandlingen er som udgangspunkt livslang. Genterapi til hæmofili B er under afprøvning i fase I-II studier. Vellykket genterapi vil potentielt medføre, at forebyggende behandling med faktorpræparat kan seponeres.

### 17 Algoritme

Nedenfor ses en grafisk illustration for RADS anbefalinger for rFVIII-produkter jf. anbefalingerne i afsnit 11. For de øvrige produktgrupper henvises til skemaerne i afsnit 11.



\*Forudsat at produkterne fortsat er på markedet.

## **18 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Forbruget af de nævnte lægemidler i de enkelte regioner bliver opgjort hvert kvartal.

### **FVIII-produkterne**

FVIII-produkterne udgør langt det største forbrug af faktorprodukterne (65 % af omkostningerne til faktorprodukter i 2014).

Den kvartalsvise opfølgning vil vise efterlevelsen af rekommandationen for rFVIII. Der bliver opsat et pejlemærke for forbrugsanden af det rekommanderede rFVIII-produkt ift. det samlede forbrug af ligestillede rFVIII-produkter.

Som baseline anvendes forbruget af rFVIII-produkter i en ½-1 årig periode før 1. juli 2016.

Der er i øjeblikket stor usikkerhed ift. hvor meget forbruget af det rekommanderede produkt kan forventes at stige som følge af vejledningen. Den største usikkerhed er, at leverandøren af Kogenate "Bayer" har meddelt, at de vil udfase brugen af dette produkt i løbet af 2016 (dog med en forventning om, at patienterne skifter til deres nye produkt Kovaltry). Tilsvarende vil formentlig også ske for Helixate NexGen. Samlet set vil det i givet fald betyde, at ca. 1/3 del af patienterne skal skifte produkt. Det er dog pt. ikke afklaret om, og i givet fald hvor længe, produkterne bliver på markedet.

RADS finder, at patienter som skal skifte fordi det produkt de får udfases af markedet, skal skifte til det rekommanderede lægemiddel.

RADS afventer derfor resultatet den kommende udbudsrunde med henblik på, at kunne give et rimeligt estimat for pejlemærket.

For de langtidsvirkende rFVIII-produkter, samt FIX-produkterne er der aktuelt kun ét produkt på markedet, men flere vil blive markedsført inden for det kommende år. RADS følger derfor udviklingen i forbruget af de nye produkter.

## **19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet**

RADS baggrundsnotater revurderes som udgangspunkt hvert 3. år. Ved markedsføring af nye lægemidler i den mellemliggende periode vil der ske en opdatering af baggrundsnotatet hermed ift. til RADS procedure for hurtig vurdering af nye lægemidler.

RADS har aktuelt kendskab til to nye langtidsvirkende rekombinante FIX-produkter (Alprolix, Idelvion), som har fået positiv opinion d. 25. februar 2016.

## 20 Referencer

- (1) Nordic Hemophilia Council guideline working group. Nordic Hemophilia Guidelines. Juni 2015; Available at: <http://www.ssth.se/documents/nordichemophiliaguidelines150623.pdf>.
- (2) Ikkala E, Helske T, Myllyla G, Nevanlinna HR, Pitkanen P, Rasi V. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. *Br J Haematol* 1982 Sep;52(1):7-12.
- (3) AHLBERG A, NILSSON IM, BAUER GC. Use of Antihemophilic Factor (Plasma Fraction I-O) during Correction of Knee-Joint Deformities in Hemophilia A. Report of Three Cases Including One Osteotomy. *J Bone Joint Surg Am* 1965 Mar;47:323-332.
- (4) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007 Aug 9;357(6):535-544.
- (5) Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Sep 7;(9):CD003429. doi(9):CD003429.
- (6) Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007 Aug 1;110(3):815-825.
- (7) Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013 Jan 17;368(3):231-239.
- (8) Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007 Jun 1;109(11):4693-4697.
- (9) Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012 Mar;18(2):158-165.
- (10) Farrugia A, O'Mahony B, Cassar J. Health technology assessment and haemophilia. *Haemophilia* 2012 Mar;18(2):152-157.
- (11) Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzman-Becerra N, et al. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2012 Jun;107(6):1072-1082.
- (12) Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warriar I, Schroth PC, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008 Aug;6(8):1319-1326.

- (13) Musso R, Santagostino E, Faradji A, Iorio A, van der Meer J, Ingerslev J, et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb Haemost* 2008 Jan;99(1):52-58.
- (14) Pollmann H, Externest D, Ganser A, Eifrig B, Kreuz W, Lenk H, et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007 Mar;13(2):131-143.
- (15) Shapiro AD, Schoenig-Diesing C, Silvati-Fidell L, Wong WY, Romanov V. Integrated analysis of safety data from 12 clinical interventional studies of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) in haemophilia A. *Haemophilia* 2015 Nov;21(6):791-798.
- (16) Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, Kaleva V, Rusen L, Tseneklidou-Stoeter D, et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial. *Haemophilia* 2015 Dec 9.
- (17) Oldenburg J, Windyga J, Hampton K, Lalezari S, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, et al. Safety and efficacy of BAY 81-8973 for surgery in previously treated patients with haemophilia A: results of the LEOPOLD clinical trial programme. *Haemophilia* 2016 Mar 1.
- (18) Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014 Nov 27;124(23):3398-3408.
- (19) Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014 Nov 27;124(23):3389-3397.
- (20) Vezina C, Carcao M, Infante-Rivard C, Lillicrap D, Stain AM, Paradis E, et al. Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010. *Haemophilia* 2014 Nov;20(6):771-776.
- (21) Marcucci M, Mancuso ME, Santagostino E, Kenet G, Elalfy M, Holzhauer S, et al. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A. A patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015 May;113(5):958-967.
- (22) Di Minno MN, Marchesini E, Valdre L. Risk of inhibitors in previously untreated patients with hemophilia: a meta-analysis of literature studies. *Blood* 2015 Jun 11;125(24):3819-3821.
- (23) Fischer K, Iorio A, Hollingsworth R, Makris M, all EUHASS collaborators. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. *Haemophilia* 2016 Jan;22(1):e36-8.
- (24) Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013 Sep;11(9):1655-1662.
- (25) Hay CR, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. *Haemophilia* 2015 Mar;21(2):219-226.

- (26) Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, Teitel J, Carcao M, Hensman C, et al. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):281-286.
- (27) Bacon CL, Singleton E, Brady B, White B, Nolan B, Gilmore RM, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE(R)). *Haemophilia* 2011 May;17(3):407-411.
- (28) Singleton E, Smith J, Kavanagh M, Nolan B, White B. Low risk of inhibitor formation in haemophilia patients after a change in treatment from Chinese hamster ovary cell-produced to baby hamster kidney cell-produced recombinant factor VIII. *Thromb Haemost* 2007 Dec;98(6):1188-1192.
- (29) Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009 Mar;7(3):413-420.
- (30) Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014 Jan 16;123(3):317-325.
- (31) Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015 Jun;13(6):967-977.
- (32) White GC, 2nd, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost* 1997 Jul;78(1):261-265.
- (33) Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005 Jan 15;105(2):518-525.
- (34) Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010 May;16(3):460-468.
- (35) Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL, et al. 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):3600-3606.
- (36) Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri A, Male C, Mauser-Bunschoten EP, et al. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia* 2012 Jul;18(4):503-509.
- (37) Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-499.
- (38) Puetz J, Soucie JM, Kempton CL, Monahan PE, Hemophilia Treatment Center Network (HTCN) Investigators. Prevalent inhibitors in haemophilia B subjects enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia* 2014 Jan;20(1):25-31.

- (39) Rendo P, Smith L, Lee HY, Shafer F. Nonacog alfa: an analysis of safety data from six prospective clinical studies in different patient populations with haemophilia B treated with different therapeutic modalities. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015 Dec;26(8):912-918.
- (40) Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, et al. Safe switching from a pdFIX (Immunine(R)) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia* 2014 Sep;20(5):674-681.
- (41) Batty P, Chen YH, Bowles L, Hart DP, Platton S, Pasi KJ. Safety and efficacy of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate(R)): a single centre experience. *Haemophilia* 2014 Nov;20(6):846-853.
- (42) Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Dec 16;12:CD004449.
- (43) Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012 Feb 9;119(6):1335-1344.
- (44) Barnes C, Rivard GE, Poon MC, Teitel J, Pai M, Kern M, et al. Canadian multi-institutional survey of immune tolerance therapy (ITT) -- experience with the use of recombinant factor VIII for ITT. *Haemophilia* 2006 Jan;12(1):1-6.
- (45) Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, Zozulya N, Plyushch O, Svirin P, et al. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia* 2015 Jul 23.
- (46) Berntorp E. Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens. *Haemophilia* 2009 Nov;15(6):1219-1227.
- (47) Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia* 2015 Jan;21(1):64-70.
- (48) Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia* 2013 May;19(3):355-361.
- (49) De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia* 2008 Sep;14(5):931-938.
- (50) Cimino E, Linari S, Malerba M, Halimeh S, Biondo F, Westfeld M. Patient preference and ease of use for different coagulation factor VIII reconstitution device scenarios: a cross-sectional survey in five European countries. *Patient Prefer Adherence* 2014 Dec 12;8:1713-1720.
- (51) Musso R, Santoro R, Coppola A, Marcucci M, Sottilotto G, Targhetta R, et al. Patient preference for needleless factor VIII reconstitution device: the Italian experience. *Int J Gen Med* 2010 Jul 21;3:203-208.

- (52) Vidovic N, Musso R, Klamroth R, Enriquez MM, Achilles K. Postmarketing surveillance study of KOGENATE Bayer with Bio-Set in patients with haemophilia A: evaluation of patients' satisfaction after switch to the new reconstitution system. *Haemophilia* 2010 Jan;16(1):66-71.
- (53) Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2015 Jun;169(6):768-776.
- (54) Klamroth R, Holzhauer S, Zimmermann R, Heller C, Kurnik K, Beriate(R) Pharmacovigilance Group. Beriate(R) P in the treatment of patients with haemophilia A: results of a long-term pharmacovigilance study. *Thromb Res* 2014 Nov;134 Suppl 1:S16-21.
- (55) Evatt B. Infectious disease in the blood supply and the public health response. *Semin Hematol* 2006 Apr;43(2 Suppl 3):S4-9.
- (56) Ofosu FA, Freedman J, Semple JW. Plasma-derived biological medicines used to promote haemostasis. *Thromb Haemost* 2008 May;99(5):851-862.
- (57) Groner A. Pathogen safety of plasma-derived products - Haemate P/Humate-P. *Haemophilia* 2008 Nov;14 Suppl 5:54-71.
- (58) Ludlam CA, Powderly WG, Bozzette S, Diamond M, Koerper MA, Kulkarni R, et al. Clinical perspectives of emerging pathogens in bleeding disorders. *Lancet* 2006 Jan 21;367(9506):252-261.
- (59) Valentino LA, Oza VM. Blood safety and the choice of anti-hemophilic factor concentrate. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Sep;47(3):245-254.
- (60) Grillberger L, Kreil TR, Nasr S, Reiter M. Emerging trends in plasma-free manufacturing of recombinant protein therapeutics expressed in mammalian cells. *Biotechnol J* 2009 Feb;4(2):186-201.
- (61) McCormack PL, Plosker GL. Octocog alfa, plasma/albumin-free method. *Drugs* 2005;65(18):2613-20, discussion 21-2.
- (62) Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia* 2007 Dec;13 Suppl 5:33-40.
- (63) Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, et al. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. *Haematologica* 2013 Oct;98(10):1495-1498.
- (64) Dolan G. Clinical implications of emerging pathogens in haemophilia: the variant Creutzfeldt-Jakob disease experience. *Haemophilia* 2006 Mar;12 Suppl 1:16-20; discussion 26-8.
- (65) Negrier C. Optimizing on-demand treatment with NovoSeven room temperature stable. *Haemophilia* 2010 May;16 Suppl 3:35-40.
- (66) Epstein J, Xiong Y, Luo M, Li-McLeod J. Benefits associated with a broad selection of dosage strengths for recombinant factor VIII products. *Haemophilia* 2012 Mar;18(2):182-186.

- (67) Potgieter JJ, Damgaard M, Hillarp A. One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A. *Eur J Haematol* 2015 Feb;94 Suppl 77:38-44.
- (68) European Medicines Agency.. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 21 July 2011. 2011; Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf).
- (69) Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia* 2011 Jul;17(4):695-702.
- (70) Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, Bardan S, Buyue Y, Kamphaus GD, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia* 2014 Mar;20(2):294-300.
- (71) Ljung R, Fischer K, Carcao M, Santagostino E, Manco-Johnson MJ, Mathew P, et al. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough levels. *Thromb Haemost* 2016 Jan 21;115(5).
- (72) Collins PW. Personalized prophylaxis. *Haemophilia* 2012 Jul;18 Suppl 4:131-135.
- (73) Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics* 2014 Apr 5;8:115-127.
- (74) Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Bjorkman S, International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):2-10.
- (75) Ljung R, Auerswald G, Benson G, Jetter A, Jimenez-Yuste V, Lambert T, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia* 2013 Jul;19(4):481-486.
- (76) Barnes C. Importance of pharmacokinetics in the management of hemophilia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60 Suppl 1:S27-9.
- (77) Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009 Mar;7(3):413-420.
- (78) Hay CR. Purchasing factor concentrates in the 21st century through competitive tendering. *Haemophilia* 2013 Sep;19(5):660-667.



## 21 Fagudvalgets sammensætning

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Eva Funding</b>, Afdelingslæge (Dansk Hæmatologisk Selskab og Region Hovedstaden)</p> <p><b>Lone Hvitfeldt Poulsen</b>, Overlæge (Region Midtjylland)</p> <p><b>Birgitte Klug Albertsen</b>, Overlæge ph.d. (Region Midtjylland)</p> <p><b>Mads Nybo</b>, Overlæge ph.d. (Region Syddanmark)</p> <p><b>Keld M. Homburg</b>, Ledende overlæge ph.d. (Region Sjælland)</p> <p><b>Anne-Mette Hvas</b>, Professor, overlæge ph.d. (Dansk Selskab for Klinisk Biokemi)</p> <p><b>Marianne Hutchings Hoffmann</b>, Overlæge ph.d. (Dansk Pædiatrisk Selskab)</p> <p><b>Christian Fenger-Eriksen</b>, Afdelingslæge ph.d. (Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin)</p> <p><b>Jørn Dalsgaard Nielsen</b>, Overlæge (Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase)</p> <p><b>Charlotte Olesen</b>, Farmaceut (Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse)</p> <p><b>Marie Louise Schougaard Christiansen</b>, 1. reservelæge, ph.d. (Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)</p> <p>Herudover har følgende har bidraget med input til den praktiske lægemiddelhåndtering:</p> <p><b>Maj Friberg Birkedal</b>, hæmofilisygeplejerske (Region Hovedstaden)</p> <p><b>Helle Sylvest</b>, hæmofilisygeplejerske (Region Midtjylland)</p>
-----------------------------------	--

## 22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	April 2016	-

## 23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteratursøgning og -udvælgelse

Bilag 2: Svarbrev fra Bløderforeningen

Bilag 3: Oversigt over fremstillingsdetaljer vedrørende lægemidler på det danske marked

## Bilag 1: Litteratursøgning og litteraturudvælgelse

RADS har inkluderet observationelle studier med relevant kontrolgruppe, samt metaanalyser heraf, da der foreligger meget få randomiserede undersøgelser på området.

### 1. Søgning: Systematiske reviews/metaanalyser

Der er foretaget en søgning efter systematiske reviews i Pubmed for den 10-årige periode 1.1.2005-18.11.2015 efter følgende søgestreng:

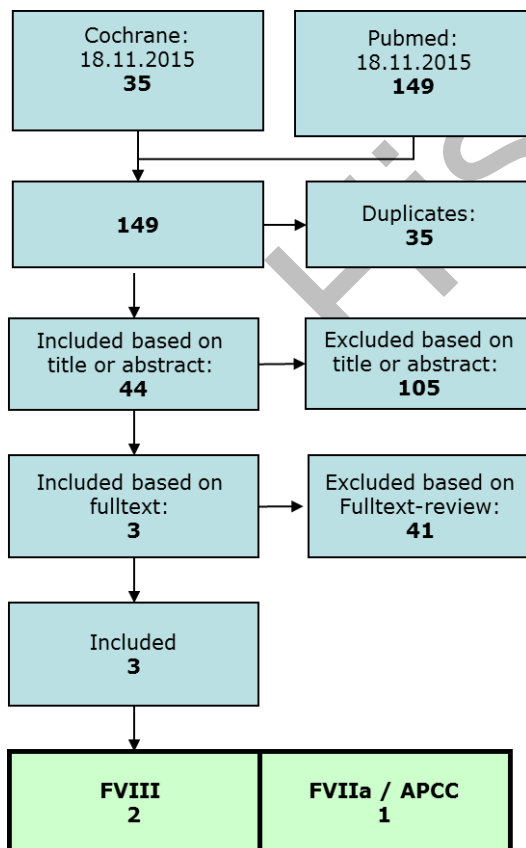
cochrane[Title/Abstract] OR systematic review[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]) AND (hemophilia[Title/Abstract] OR haemophilia[Title/Abstract] OR von willebrand

Resultatet af Pubmed søgningen blev krydstjekket med de Cochrane-reviews og andre systematiske reviews, som blev fundet ved søgning i Cochrane-biblioteket. Dette resulterede ikke i yderligere fund af referencer. Søgestreng:

Hemophilia A OR hemophilia B OR von Willebrand [title, keyword, abstract]

Søgningen blev gentaget den 29.2.2016, hvilket resulterede i fund af een reference, som viste sig at være opdatering af en tidligere inkluderet metaanalyse.

### Selektionstræ



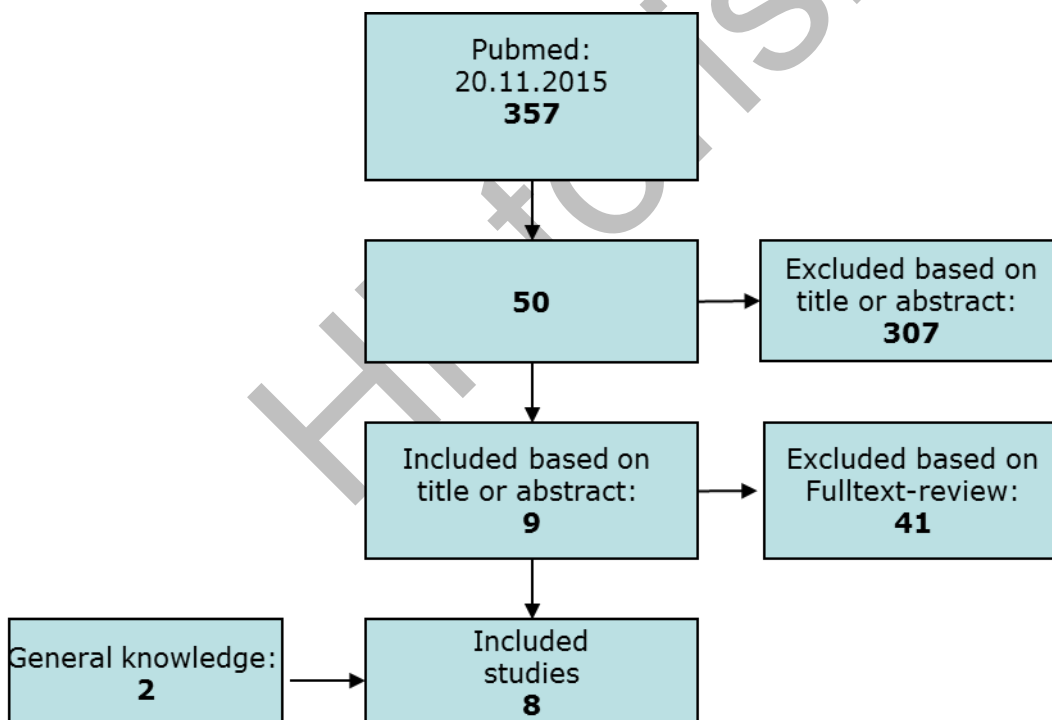
## 2. Søgning: Observationelle studier

### 2.a: Kontrollerede studier med sammenligning af FVIII produkter ved hæmofili A

Der er foretaget en i Pubmed for den 10-årige periode 1.1.2005-20.11.2015 efter følgende søgestreng:

(hemophilia A[Title/Abstract] OR haemophilia A[Title/Abstract]) AND (FVIII[Title/Abstract] OR factor VIII[Title/Abstract] OR rFVIII[Title/Abstract] OR Advate[Title/Abstract] OR Elocta[Title/Abstract] OR Helixate[Title/Abstract] OR Kogenate[Title/Abstract] OR NovoEight[Title/Abstract] OR Nuwiq[Title/Abstract] OR Refacto[Title/Abstract] OR octocog[Title/Abstract] OR efmoroctocog[Title/Abstract] OR turoctocog[Title/Abstract] OR simoctocog[Title/Abstract] OR moroctocog[Title/Abstract]) AND (cohort studies OR cohort study OR case-control study OR case-control studies OR longitudinal study OR longitudinal studies OR follow up study OR follow-up studies OR epidemiological study OR epidemiological studies OR observational study OR observational studies)

### Selektionstræ



## 2.b: Kontrollerede studier med sammenligning af FIX produkter ved hæmofili B

Der er foretaget en i Pubmed for den 10-årige periode 1.1.2005-20.11.2015 efter følgende søgestreng:

(hemophilia B[Title/Abstract] OR haemophilia B[Title/Abstract]) AND FIX[Title/Abstract] OR factor IX[Title/Abstract] OR Benefix[Title/Abstract] OR Rixubis[Title/Abstract] OR nonacog[Title/Abstract]) AND (cohort studies OR cohort study OR case-control study OR case-control studies OR longitudinal study OR longitudinal studies OR follow up study OR follow-up studies OR epidemiological study OR epidemiological studies OR observational study OR observational studies)

Søgningen resulterede i 27 hits, hvoraf ingen opfyldte PICO og kravet om kontrollerede studier.

## 2.c: Kontrollerede studier med sammenligning af VWF produkter ved VWS

Der er foretaget en i Pubmed for den 10-årige periode 1.1.2005-13.1.2016 efter følgende søgestreng:

(von willebrand factor[Title/Abstract] OR Wilfact[Title/Abstract] OR Haemate[Title/Abstract] OR Wilnativ[Title/Abstract] OR Voncento[Title/Abstract]) AND (Von Willebrand 's disease[Title/Abstract] OR Von Willebrands disease[Title/Abstract]) AND ((cohort studies OR cohort study OR case-control study OR case-control studies OR longitudinal study OR longitudinal studies OR follow up study OR follow-up studies OR epidemiological study OR epidemiological studies OR observational study OR observational studies)

Søgningen resulterede i 18 hits, hvoraf ingen opfyldte PICO og kravet om kontrollerede studier.

## 2.d: Kontrollerede studier med sammenligning af produkter med rFVIIa og APCCC ved hæmofili A med inhibitor

Via søgningen for systematiske reviews (se søgning 1) blev der identificeret et Cochrane-review fra 2010, som inkluderede to randomiserede studier med direkte sammenligning mellem lægemidlerne, hvorfor en søgning efter observationelle studier her blev fravalgt. I stedet blev der foretaget en opdaterende søgning efter evt. nyere randomiserede studier publiceret i perioden 1.1.2010-20.11.2015 ved anvendelse af nedenstående søgestreng, hvilket resulterede i 44 hits, men ingen nyere randomiserede studier.

(hemophilia[Title/Abstract] OR haemophilia[Title/Abstract]) AND (Obizur[Title/Abstract] OR susoctocog[Title/Abstract] OR Novoseven[Title/Abstract] OR eptacog[Title/Abstract] OR factor VIIa[Title/Abstract] OR FVIIa[Title/Abstract] OR rFVIIa[Title/Abstract] OR Feiba[Title/Abstract] OR aPCC[Title/Abstract] OR prothrombin complex concentrat[Title/Abstract]) AND (((("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR random\*[tiab] OR placebo[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh])))

Efterfølgende er der sket en opdatering af det først fundne Cochrane-review, men ligeledes uden inklusion af nyere studier.

### **3. søgning: Virusinaktivering, fremstilling og donorkarantæne**

Der er foretaget en søgning den 25.11.2015 uden nedre tidsgrænse efter litteratur som belyser forhold vedrørende risikoen for smitte pga. overførsel af virus fra plasmaderiverede produkter.

Søgestreng:  
(hemophilia or haemophilia) AND blood borne pathogens

Søgningen resulterede i 108 hits, hvoraf 43 blev udvalgt på baggrund af titel/abstrakt og 20 blev endeligt udvalgt på baggrund af fulltext. Yderligere fire referencer blev udvalgt ud fra kendskab til litteraturen.

### **4. søgning: Adhærens**

Der er foretaget en søgning den 25.11.2015 uden nedre tidsgrænse efter litteratur, som belyser adhærens hos patienter med hæmofili.

Søgestreng:  
([compliance] OR [adherence]) AND ([haemophilia A] OR [haemophilia B] OR [von willebrand disease]).

Søgningen resulterede i 168 hits, hvoraf 40 blev udvalgt på baggrund af titel/abstrakt og 10 blev endeligt udvalgt på baggrund af fulltext. Yderligere en reference blev udvalgt ud fra kendskab til litteraturen.

### **5. søgning: Individualiseret behandling**

Der er foretaget en søgning den 25.11.2015 uden nedre tidsgrænse efter litteratur, som belyser individualiseret behandling hos patienter med hæmofili.

Søgestreng:  
([individual] OR [tailored]) AND [treatment] AND [PK] AND ([haemophilia A] OR [haemophilia B] OR [von willebrand disease])

Søgningen resulterede i 138 hits, hvoraf 26 blev udvalgt på baggrund af titel/abstrakt og 9 blev endeligt udvalgt på baggrund af fulltext. Yderligere 1 reference blev udvalgt ud fra kendskab til litteraturen.

## Skriftligt bidrag til RADS fagudvalg om behandling af blødersygdomme

Med dette bidrag ønsker Danmarks Bløderforening at uddybe de emner, som foreningen fik mulighed for at tage op og kommentere på møde med fagudvalget d. 30. november 2015. Ud over baggrundsinformation om blødernes livskvalitet berører nærværende notat også emner som sikkerhed, egenmestring, effekt og adhærens.

### Baggrund

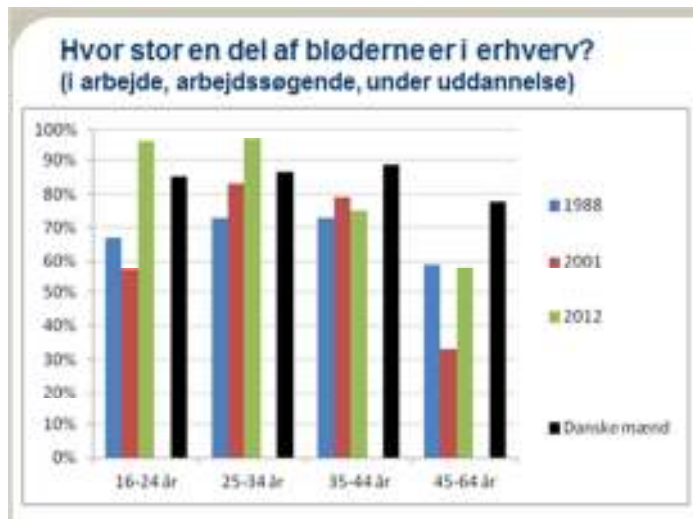
Omkring 500 danskere har hæmofili og knap 400 har von Willebrands sygdom. Knap 100 danskere har en anden arvelig blødersygdom. Der er forskel på, hvor stor indvirkning sygdommen har på hverdagslivet afhængig af sygdommens sværhedsgrad, tilstedeværelsen af andre kroniske sygdomme og personens alder.

Den største landvinding for bløderne kom i slutningen af 1960'erne, da faktorkoncentratet blev udviklet. Faktorkoncentratet åbnede op for hjemmebehandling og for forebyggende behandling, som har givet bløderne langt større livskvalitet. I dag kan de fleste blødere behandles med faktormedicin hvilket betyder, at personer med adgang til forebyggende og tilstrækkelig behandling kan leve et forholdsvis normalt liv med blødersygdom.

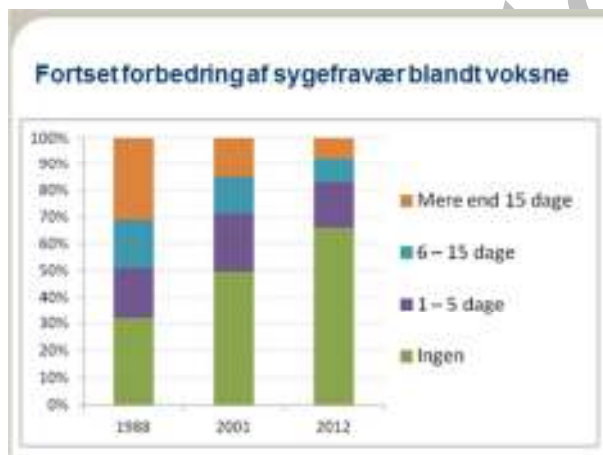
Danmarks Bløderforenings seneste livskvalitetsundersøgelsen fra 2012 bidrager med et langtidsstudie af danske bløderes livskvalitet over tre årtier. Undersøgelsen viser blandt andet, at der for første gang i Danmarkshistorien ses en ældre generation af blødere, hvis gennemsnitsalder nærmer sig almenbefolkningens. I takt med at bløderne bliver ældre, begynder gruppen dog også at få livsstils- og aldersrelaterede sygdomme, hvis behandling kræver nøje koordinering i forhold til blødersygdommens altomsiggribende implikationer.

Den sikre medicin og den effektive hjemmebehandling har betydet, at både erhvervs- og uddannelsesfrekvensen blandt bløderne er steget støt over de sidste 20 år.

Livskvalitetsundersøgelsen fra 2012 viser også, at flere blødere i dag står til rådighed for arbejdsmarkedet, og for de yngre generationer svarer erhvervsfrekvensen til almenbefolkningens.



Bløderne har færre sygedage i dag sammenlignet med de tidligere analyser. Voksne blødere har færre smerter, og smertebilledet begynder at ligne almenbefolkningens. Det fortsatte fald i sygefravær blandt voksne er en væsentlig indikator for, at hjemmebehandlingen er effektiv. Hjemmebehandling gør det muligt for bløderen at tage sin behandling, så snart en blødning mærkes (on demand). På den måde forebygges det, at blødningen udvikler sig og kræver længere behandling og eventuelt sengeleje.



Hæmofilibehandlingen er således et godt eksempel på, hvordan nye muligheder ændrer organiseringen i sundhedssystemet. Da blødersygdom er en sjælden sygdom, er der ikke mange læger, der har erfaring eller viden om korrekt behandling – eller risikoen ved forkert behandling. Derfor var det en landvinding for bløderne, da behandlingen og dermed også erfaring og ekspertise i 1987 blev samlet på to højt specialiserede centre i hhv. Aarhus og København.

## Sikkerhed

Det er med baggrund i Blødersagen, der i Danmark betød, at 91 blødere blev smittet med hiv og endnu flere med hepatitis C, at næsten alle danske blødere i dag modtager gensplejset faktor (rekombinant), der er uden risiko for smitte. I dag er kun 26 af de 91 hiv-smittede blødere i live.

Patienter med von Willebrand behandles med plasma-baserede produkter, der i dag vurderes at have høj sikkerhed.

Behandlingen med faktorkoncentrat har dog også medført risici for bløderne. Faktorbehandlingen medfører risiko for dannelse af antistoffer (inhibitor). Dannelsen af inhibitor forekommer hos omkring 10-20 pct. af patienter med svær hæmofili A og hos ca. 2 pct. med svær hæmofili B. Inhibitor rammer oftest børn. For de blødere, der danner inhibitor er omkostningerne store – både personligt og samfundsøkonomisk. Ikke mindst for de børn, hvor inhibitor bliver en kronisk tilstand kan der opstå ledskader i en alt for tidlig alder. Yderligere kan det have store personlige omkostninger ikke at kunne følge skolegang og have et fritidsliv med sine venner.

Danmarks Bløderforening er opmærksom på et nyt studie (Survey of Inhibitors in Plasma-Products Exposed Toddlers), hvis resultater netop er offentliggjort. Resultaterne af studiet peger på en næsten dobbelt så høj risiko for inhibitor ved brug af rekombinant factor end ved at bruge plasma baseret factor til behandling af PUPs med (previously untreated patients) med svær hæmofili A. Foreningen antager, at dette opsigtsvækkende studie vil blive genstand for en grundig diskussion blandt hæmofili eksperter i de kommende måneder, og at dets eventuelle betydning for valg af behandlingsstrategi og præparatvalg i forhold til behandling af PUPs bør bero på en kritisk vurdering af denne diskussion.

I forhold til de nye langtidsvirkende produkter, der er i pipeline, er det foreningens vurdering, at den længere virkning kan være gavnlige for eksempelvis børn og deres familier, så børnene kan opnå et højere faktorniveau i en længere periode jf. den længere halveringstid. Yderligere vil det være en fordel, at børn ikke skal stikkes så ofte. Det er dog foreningens holdning, at anvendelse må bero på en klinisk vurdering og at de nye produkter må forventes at blive indført gradvist samtidig med, at effekt og sikkerhed monitoreres tæt.

Sikkerhed handler dog ikke kun om den medicinske behandling, men i høj grad også om den sundhedsfaglige ekspertise og organisation, der har ansvar for at kvalitetssikre og monitorere den medicinske behandling. Fra undersøgelser i USA ved man, at overlevelsesraten hos blødere er markant højere, når behandlingen finder sted på højtspecialiserede centre (Soucie et al. 2000). Et højtspecialiseret team er nødvendigt for at sikre kontrol, korrekt behandling og koordinering med en lang række andre specialer, som indgår i behandlingen af blødere. Samspillet mellem behandling af blødersygdomme og aldersrelaterede sygdomme aktualiseres også i lyset af, at der kommer flere ældre blødere.

Udgifterne til faktormedicin løber årligt op i ca. 300 millioner kr. og er en betragtelig udgift patientgruppens størrelse taget i betragtning. Udgifterne til de højtspecialiserede centre er således kun en mindre omkostning i forhold til udgifterne til den medicinske behandling og bør derfor i princippet betragtes som en omkostningsbesparende del af den samlede udgift. Derfor er det paradoksalt, at der ikke er mere fokus på at sikre de rammer og den ekspertise, det kræver at kvalitetssikre og monitorere behandlingen for at opnå en rationel anvendelse, herunder også patientrapporterede oplysninger om blødningshyppighed, smerter og faktorforbrug.



## Egenmestring

Bløderne er et godt eksempel på, at udgifter til behandling ikke kun handler om medicinprisen. I regnestykket skal medregnes de udgifter og besparelser, der er ved at kunne klare sig selv via hjemmebehandling og ikke i det daglige være afhængig af hjælp fra sundhedsprofessionelle og kun lægge minimal belastning på det almene sundhedsvæsen.

Med mindre en lægefaglig vurdering tilsiger andet, så får danske blødere i dag årelang behandling med samme præparat. Derved opbygger patienten en fortrolighed med produktet, fx hvordan medicinen skal blandes, som muliggør hjemmebehandling og som i mange situationer er nødvendig, da sundhedspersonale i det almindelige sundhedsvæsen generelt ikke har erfaring med præparaterne.

Hvis man vælger, som det er praksis i andre lande, at skifte produkt hvert eller hvert andet år, bør transaktionsomkostningerne estimeres.

Skift i medicin vil for patienten betyde, at der ud over de ambulante halvårslige kontroller og eventuelle akutte hospitalsbesøg også skal afsættes tid – også til transport – til ekstra besøg på de to hæmofilcentre i forbindelse med overgang til nyt præparat. Desuden vil det alt andet lige tage tid for den enkelte patient at opbygge fortrolighed med håndtering af et nyt produkt.

For hæmofilcentrene vil det betyde, at der skal afsættes ressourcer til ekstra blodprøvetagning, genfindingsanalyser og udarbejdelse af nye behandlingsplaner for alle patienter, der skal skifte, samt sygeplejefaglige ressourcer til uddannelse af patienter i håndtering af nye produkter.

Ved skift til nyt faktorkoncentrat bør transaktionsomkostninger, både for hæmofilcentrene og for den enkelte patient, derfor modregnes den forventede besparelse på medicinen.

## Effekt

Desværre indikerer den seneste livskvalitetsundersøgelse fra 2012, at profylaktisk behandling ikke eliminerer ledskader fuldstændigt, men mindsker og udskyder indtræden. Det betyder, at den fysiske funktionsevne nedsættes hurtigere med alderen hos blødere end hos almenbefolkningen.

Effekten af behandlingen kan også ses ved, at andelen af blødere med bevægelsesindskrænkninger ligger på niveau med 2001, med en svag tendens til forbedringer blandt de yngre grupper. Bevægelsesproblemerne starter typisk i ankelleddene og dernæst i knæ og albuer. Stort set alle, som er 45 år eller ældre, har ledproblemer – særligt med ankel-, knæ- og albueled.

Tidligere var forventningen, at faktorbehandling helt kunne forhindre ledskader. Det ser dog ikke ud til at være tilfældet. I stedet udskydes tidspunktet for, hvornår ledskaderne opstår. Det kan bl.a. ses ved at følge en gruppe af blødere som har modtaget behandling hele deres liv: gruppen som var under 16 år i 1988, 16-24 år i 2001, og 25-34 år i 2012.



## Adhærens

Fra et patientperspektiv er der et stort og vigtigt potentiale i at fremme blødernes adhærens, da bedre adhærens alt andet lige må forventes at give en bedre effekt af behandlingen. Nonadhærens vil til gengæld over tid i mange tilfælde medføre sygdomskomplikationer, der ikke kun påvirker den enkelte patient og de nærmeste pårørende, men også fører til en stigning i de samfundsøkonomiske udgifter.

Bløderne opfordres til at bogføre deres blødninger og faktorforbrug. I dag registreres blødninger og faktorforbrug i et papirskema, der afleveres ved ambulant kontrol. Data indtastes efterfølgende manuelt i et lokalt register. Det er således i dag ikke muligt at trække og sammenligne data som grundlag for samtale om behandlingen.

Livskvalitetsundersøgelsen viser, at knapt halvdelen af børnene og 1/3 af de voksne altid registrerer deres blødninger. Jo flere blødninger man oplever, jo større andel registrerer fast deres blødninger og omvendt. Personer, der aldrig registrerer deres blødninger, er blevet spurgt om årsagen hertil. I fritekst er de hyppigst nævnte grunde, at man ikke oplever at have så mange blødninger, at man ikke føler, at det er nødvendigt, at man glemmer det, at det er besværligt og tidskrævende, at der ikke findes et optimalt system at registrere i, at man ikke er blevet bedt om at registrere, at lægerne ikke interesserer sig for registreringerne og på grund af manglende rutine.

Der er således et stort potentiale i at understøtte patienterne i mere systematisk og rettidig registrering af blødninger og faktorforbrug, da patientrapporterede oplysninger vil kunne give både læger og patienter mulighed for at følge patientens adhærens. Blandt andet derfor har foreningen taget initiativ til et projekt med fokus på mulighederne for telemedicinske løsninger i bløderbehandlingen og hvordan telemedicin kan fungere som dialogværktøj og fremme systematisk registrering af blødninger og faktorforbrug.

For patienter, der livet igennem selv er ansvarlige for medicinadministrationen, har convenience også betydning for adhærens. Ikke i betydningen bekvemmelighed, men i betydningen håndterbar.

Takket være den effektive behandling skal medicinen integreres i et ganske almindeligt liv med arbejde, uddannelse, sport, rejser, børn, travlhed og hvad hverdagen ellers byder på. Særligt for yngre blødere kan det være en udfordring at passe sin behandling, hvis man i faser af livet ikke mærker konsekvenserne af blødersygdommen og ikke oplever sig selv som patient. Håndterbarhed og doseringshyppighed har derfor både betydning for adhærens og livskvalitet.

Et eksempel, som risikerer at have negativ betydning for adhærens, er ændret administration af Octostim. Octostim er hidtil anvendt som næsespray, men flere bløderpatienter oplever nu at skulle tage behandlingen som subcutan injektion, der skal opbevares på køl. Fra et patientperspektiv er denne ændring kritisabel. Dels strider ændringen mod princippet om, at man så vidt muligt skal undgå, at patienter skal stikke sig selv, dels er håndteringen blevet meget vanskeligere.

Når behandlingen er personligt tilpasset og medicinadministration er håndterbar og så smertefri som mulig, er det med til at fremme både adhærens og livskvaliteten hos den kroniske patient.

Det er der blandt andet belæg for i Sundhedsstyrelsens MTV-rapport om patientinddragelse fra 2008, der blandt andet konkluderer at bedre informerede patienter udviser større kompliance, større tilfredshed med behandlingen og bedre behandlingsresultater, bl.a. fordi de har en opfattelse af at have en vis kontrol. Valg af medicin bør derfor så vidt muligt altid understøtte patienternes egenmestring.

## Sammenfatning

Behandlingen bør således tilstræbe at sikre, at den enkelte bløder og dennes familie og pårørende i videst muligt omfang får mulighed for at leve et normalt liv, som andre borgere, på trods af den kroniske sygdom. Dette indebærer, at den enkelte bløder, også inhibitorpatienter, har adgang til sikker, effektiv og individualiseret behandling, der både forebygger livstruende blødninger og blødninger, der på sigt kan føre til varige invaliderende skader som fx ledsårer, og understøtter patientens egenmestring.

## Referencer:

Danmarks Bløderforening: "Det gode liv - Livskvalitetsundersøgelse blandt danske blødere 2012" (2013),

<http://www.bloderforeningen.dk/log/userfiles/pdf/bl%C3%B8dernes%20livskvalitet%20181213.pdf>

Soucie et al.: Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care" Blood, 15 July 2000, Volume 96, Number 2

Sundhedsstyrelsen: "Patientinddragelse mellem ideal og virkelighed – En empirisk undersøgelse af fælles beslutningstagning og dagligdagens møder mellem patient og behandler" (2008)

Survey of Inhibitors in Plasma-Products Exposed Toddlers (SIPPET),

<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper82866.html>

<http://www.sippet.org/Source/SippetStudy.aspx>

**Bilag 3: Oversigt over fremstillingsdetaljer vedrørende lægemidler på det danske marked til behandling af hæmofili A og B (med og uden inhibitorer) samt von Willebrand Sygdom**

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>B02BD02</b>	<b>Rekombinante FVIII præparater</b>								
	Advate	Octocog alfa	Baxalta	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Immunoaffinitets-kromatografi, opløsningsmiddel	-
	Helixate NexGen	Octocog alfa	CLS Behring	BHK celler	Human albumin	Nej	Ej relevant	Immunoaffinitets-kromatografi, opløsningsmiddel, høj salt konc. "hold step"	-
	Kogenate "Bayer"	Octocog alfa	Bayer	BHK celler	Human albumin	Nej	Ej relevant	Immunoaffinitets-kromatografi, opløsningsmiddel, høj salt konc. "hold step"	-
	Kovaltry	Octocog alfa	Bayer	BHK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Opløsningsmiddel, nanofiltration	-
	NovoEight	Turoctocog alfa	Novo Nordisk	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Immunoaffinitets-kromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltration (20 nm filter)	-
	Refacto AF	Moroctocog alfa	Pfizer	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Opløsningsmiddel, nanofiltration	-
	Nuwiq	Simoctocog alfa	Octapharma	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Size-exclusion kromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltration	-
<b>B02BCXX</b>	Elocta	Efmoroctocog alfa	SOBI	HEK celler	Nej	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, opløsningsmiddel, nanofiltration (15 nm filter)	-
<b>B02BD03</b>	<b>Plasmaderiveret FVIII hæmmer – passerende faktor</b>								
	Feiba	Humant plasmaprotein m. koagulationsfaktor VIII hæmmerpasserende aktivitet	Baxalta	Batch-kontrolleret overfladeaktivering af protrombin kompleks koncentrat	Ej relevant	Ja	Østrig, Tyskland, Sverige og Tjekkiet	Nanofiltrering (35 nm filter), dampbehandling (60°C i 10 timer, 190 mbar + 80°C i 1 time, 375 mbar)	Visse ikke-kapselbærende vira (f.eks. parvovirus), prioner
<b>B02BD06</b>	<b>Plasmaderiverede VWF og FVIII præparater i kombination</b>								
	Haemate	VWF og FVIII	CLS Behring	Kryopræcipitat	Ej relevant	Ja	Tyskland, Østrig, USA	Pasteurisering (60°C i 10 timer)	Visse ikke-kapselbærende vira (f.eks. parvovirus), prioner
	Wilnativ	VWF og FVIII	Octapharma	Kryopræcipitat	Ej relevant	Nej	USA	Opløsningsmiddel, tør varme (100°C i 2 timer)	Visse ikke-kapselbærende vira (f.eks. parvovirus), prioner
<b>B02BD08</b>	<b>Rekombinant FVIIa</b>								
	NovoSeven	Eptacog alfa	Novo Nordisk	BHK celler	Bovint serum	Nej	Ej relevant	Affinitetskromatografi, opløsningsmiddel	-
<b>B02BD09</b>	<b>Rekombinante FIX præparater</b>								
	BeneFix	Nonacog alfa	Pfizer	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Nanofiltrering	-
	Rixubis	Nonacog gamma	Baxalta	CHO celler	Nej	Nej	Ej relevant	Opløsningsmiddel, nanofiltration (15 nm filter)	-
<b>B02BD10</b>	<b>Plasmaderiveret VWF</b>								
	Willfact	VWF	LFB Biomedicaments	Kryopræcipitat	Ej relevant	Ja	Frankrig, Tyskland, Schweiz	Ion- og affinitets-exchange kromatografi, opløsningsmiddel, tør varme (80°C i 72 timer), nanofiltrering	Visse ikke-kapselbærende vira (f.eks. parvovirus og hepatitis A), prioner

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