

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for emicizumab til behandling af hæmofili A

## Om Medicinrådet

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

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

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

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

## Om vurderingen af klinisk merværdi

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

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

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

|                     |              |
|---------------------|--------------|
| Godkendelsesdato    | 15. maj 2019 |
| Ikrafttrædelsesdato | 15. maj 2019 |
| Dokumentnummer      | 47980        |
| Versionsnummer      | 1.0          |

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 15. maj 2019

## Indhold

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Lægemiddelinformationer .....   | 3  |
| 2     | Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi .....                      | 3  |
| 3     | Forkortelser.....   | 5  |
| 4     | Formål.....   | 6  |
| 5     | Baggrund .....  | 6  |
| 6     | Metode.....   | 7  |
| 7     | Litteratursøgning .....   | 8  |
| 8     | Databehandling.....   | 8  |
| 9     | Klinisk merværdi .....  | 8  |
| 9.1   | Klinisk merværdi sammenlignet med standard FVIII .....                          | 8  |
| 9.1.1 | Konklusion klinisk spørgsmål 1 .....  | 8  |
| 9.1.2 | Gennemgang af studier.....  | 9  |
| 9.1.3 | Resultater og vurdering .....   | 10 |
| 9.2   | Klinisk merværdi sammenlignet med FVIII med forlænget halveringstid (EHL) ..... | 12 |
| 9.2.1 | Konklusion klinisk spørgsmål 2 .....  | 12 |
| 9.2.2 | Gennemgang af studier.....  | 12 |
| 9.3   | Evidensens kvalitet.....  | 15 |
| 10    | Andre overvejelser.....   | 15 |
| 11    | Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau ..... | 16 |
| 12    | Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....        | 17 |
| 13    | Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....                           | 17 |
| 14    | Referencer.....   | 18 |
| 15    | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....         | 19 |
| 16    | Versionslog.....  | 20 |
| 17    | Bilag 1: Risk of bias profiler .....  | 21 |

## 1 Lægemiddelinformationer

| Lægemidlets oplysninger |   |
|-------------------------|---|
| Handelsnavn             | Hemlibra  |
| Generisk navn           | Emicizumab  |
| Firma                   | Roche   |
| ATC-kode                | B02BX06   |
| Virkningsmekanisme      | Monoklonalt modificeret immunglobulin G4 (IgG4).  |
| Administration/dosis    | De første 4 uger: 3 mg/kg subkutan en gang ugentlig.<br>Herefter 1,5 mg/kg hver uge, 3 mg/kg hver 2. uge eller 6 mg/kg hver 4. uge. |
| EMA-indikation          | Rutineprofylakse hos patienter med svær hæmofili A uden faktor VIII-aktivitet (faktor VIII < 1 %).                                  |

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at emicizumab til patienter med svær hæmofili A giver:

- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med standard FVIII-præparatet octocog alfa og EHL-præparatet efmorocog alfa.

Medicinrådet finder dog, at den subkutane administrationsform og det lange dosisinterval for emicizumab er en stor fordel hos patienter med:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Evidensens kvalitet er meget lav.

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

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

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

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

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

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

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

### 3 Forkortelser

ABR: *Annual Bleeding Rate*

CI: *Konfidensinterval*

EHL: *Forlænget halveringstid (extended half life)*

EMA: *European Medicines Agency*

EPAR: *European Public Assessment Report*

FVIII: *Koagulationsfaktor VIII*

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

Haem-A-QoL: *Hemophilia-Specific Quality of Life Index*

PTP: *Previously Treated Patients*

PUP: *Previously Untreated Patients*

SD: *Standardafvigelse*

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af emicizumab til patienter med svær hæmofili A er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler (komparatorer) til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om emicizumab anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *Hæmofili A*

Hæmofili A er medfødt mangel på faktor VIII (FVIII), som er vigtigt for blodets evne til at koagulere og dermed standse blødninger. Ubehandlet vil manglen på FVIII medføre spontane led- og muskelblødninger, som på sigt medfører svære ledforandringer og invaliditet. Herudover vil blødning ved traume og kirurgi være livstruende.

I 2016 var der registreret i alt 388 patienter med hæmofili A ved de to hæmofilcentre i hhv. Aarhus og København. Heraf var 132 af patienterne i forebyggende hjemmebehandling (profylakse), mens 256 fik behandling efter behov (on-demand) [1].

### *Nuværende behandling*

Hæmofili A behandles i dag med et rekombinant FVIII-præparat. Patienter med moderat eller svær hæmofili tilbydes aktuelt profylaktisk behandling, som omfatter rutinemæssige infusioner af et FVIII-præparat. Valg af præparat sker iht. Medicinrådets lægemiddelrekommandation fra februar 2018 [2]. Man skelner imellem såkaldte standardpræparater og præparater med forlænget halveringstid (EHL). Som udgangspunkt anvender man det billigste standard FVIII-præparat. Hvis patienten har vanskelig veneadgang eller har dokumenterede gennembrudsblødninger under behandling med et standard FVIII-præparat, kan man overveje at skifte til et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (efmoroctocog alfa) [2]. Patienten håndterer selv FVIII-præparatet derhjemme 2-4 gange om ugen afhængigt af, hvilket faktorniveau der tilstræbes hos patienten samt halveringstiden for det anvendte præparat.

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Medicinrådet har tidligere godkendt emicizumab som mulig standardbehandling til en snæver patientgruppe med hæmofili A, som har udviklet inhiberende antistoffer (såkaldt inhibitor) mod FVIII [3]. EMA har nu godkendt en indikationsudvidelse, så emicizumab også er godkendt til rutineprofylakse hos patienter med svær hæmofili A (FVIII < 1 %) uden FVIII-aktivitet i alle aldre.

Emicizumab er et rekombinant, humaniseret, monoklonalt modificeret immunoglobulin G4, som binder sig til faktor IXa og X, hvorved det efterligner den funktion, som FVIII normalt har i koagulationskaskaden.

Den anbefalede startdosis er 3 mg/kg givet som subkutan injektion én gang ugentligt i de første fire uger, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg én gang ugentligt, 3 mg/kg hver 2. uge eller 6 mg/kg hver 4. uge.

Emicizumab kan ikke anvendes til at behandle en blødning, som opstår under den profylaktiske behandling med emicizumab. Her anvendes et FVIII-præparat on-demand.

Der er endnu ingen studier af eller erfaring med behandling med emicizumab hos tidligere ubehandlede patienter (PUP, previously untreated patients), dvs. patienter som aldrig tidligere har været behandlet med FVIII. On-demandbehandling af blødninger med FVIII hos denne gruppe kan medføre en risiko for udvikling af inhibitor mod FVIII. Denne risiko er ikke belyst i de kliniske studier af emicizumab. Risikoen for udvikling af inhibitor mod FVIII er lille hos patienter, som har været i profylaktisk behandling med FVIII i mere end 50 behandlingsdage (PTP, previously treated patients). Derfor forholder fagudvalget sig kun til behandling med emicizumab hos patienter, som tidligere har været i profylaktisk behandling med FVIII.

Virningen og sikkerheden af emicizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får vedvarende immuntoleranceinduktion eller ved kirurgisk behandling [3].

## 6 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 13. februar 2019.

Ansøger har jf. protokollen foretaget en narrativ sammenligning af emicizumab og komparatorerne for patienter, som tidligere har været i profylaktisk behandling.

I mangel på sammenlignende studier har ansøger suppleret ansøgningen med en indirekte statistisk sammenligning af emicizumab og komparatorerne for en patientgruppe, som tidligere var i on-demandbehandling. Medicinrådets sekretariat har meddelt ansøger, at denne sammenligning ikke vil indgå i vurderingen, da der er fejl i beregningerne, og præmisserne for analysen ikke er acceptable ud fra et statistisk synspunkt

Herudover har ansøger indsendt upublicerede data (data-on-file) for effektmål, som ikke er præspecificerede i protokollen. Fagudvalget vil derfor ikke medtage disse data i vurderingen.

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

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

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



## 7 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og identificeret fem publikationer fra fire kliniske studier (jf. tabel 1). Fagudvalget har derudover orienteret sig i *European public assessment report* (EPAR) og produktresuméerne for emicizumab og de to komparatorer, octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog alfa (Elocta).

**Tabel 1: Studier anvendt til at besvare klinisk spørgsmål 1 og 2**

| Reference         | Studie     | Intervention               | Klinisk spørgsmål |
|-------------------|------------|----------------------------|-------------------|
| Mahlangu 2018 [4] | HAVEN 3    | Emicizumab (Hemlibra)      | 1,2               |
| Saxena 2016 [5]   | LEOPOLD I  | Octocog alfa (Kovaltry)    | 1                 |
| Kavakli 2015 [6]  | LEOPOLD II | Octocog alfa (Kovaltry)    | 1                 |
| Mahlangu 2014 [7] | A-LONG     | Efmoroctocog alfa (Elocta) | 2                 |
| Wyrwich 2016 [8]  | A-LONG     | Efmoroctocog alfa (Elocta) | 2                 |

## 8 Databehandling

Der foreligger ikke randomiserede, kontrollerede studier af patienter i tidligere profylakse. Derfor er data for vurderingen af de kliniske spørgsmål sammenstillet narrativt.

## 9 Klinisk merværdi

### 9.1 Klinisk merværdi sammenlignet med standard FVIII

RADS har vurderet, at de syv tilgængelige standard FVIII-præparater er ligestillede [1,2]. Fagudvalget finder det derfor tilstrækkeligt at sammenligne emicizumab med ét præparat, som vil være en repræsentativ komparator for gruppen af ligestillede standard FVIII-præparater, og har i protokollen foreslået octocog alfa (Kovaltry), som aktuelt er 1. valg i lægemiddelrekommandationen og har de nyeste data.

#### 9.1.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

*Hvad er den kliniske merværdi af emicizumab sammenlignet med standard FVIII-præparater hos patienter med svær hæmofili A?*

Fagudvalget vurderer, at emicizumab til patienter med svær hæmofili A har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med octocog alfa (meget lav evidenskvalitet).

## 9.1.2 Gennemgang af studier

### Karakteristika

#### Emicizumab:

HAVEN 3 [4] er et randomiseret, ublindt studie af patienter  $\geq 12$  år med svær hæmofili A, som tidligere har modtaget on-demand- eller profylaktisk behandling med et FVIII-præparat. Patienterne i tidligere on-demandbehandling blev randomiseret til et af tre behandlingsregimer: arm A: emicizumab én gang om ugen ( $n = 36$ ), arm B: emicizumab to gange om ugen ( $n = 35$ ) eller arm C: ingen profylakse ( $n = 18$ ). Patienter, som tidligere havde været i profylakse med et FVIII-præparat, blev allokeret til behandling med emicizumab én gang om ugen (arm D) ( $n = 63$ ). Studiets primære endepunkt var årlig blødningsrate (ABR) for behandlede blødninger med minimum 24 ugers opfølgning. Sekundære endepunkter i studiet var ABR for alle blødninger, livskvalitet, tromboemboliske hændelser samt behandlingsophør pga. bivirkninger. Data fra behandlingsarm D anvendes i den narrative sammenligning til at besvare både klinisk spørgsmål 1 og 2.

#### Octocog alfa:

Der er fundet to studier af octocog alfa (Kovaltry) hos patienter  $\geq 12$  år (LEOPOLD I og II) [5,6]. Da kun LEOPOLD I inkluderer patienter i tidligere profylakse, vil kun data fra dette studie indgå i den narrative sammenligning.

LEOPOLD I er et randomiseret, ublindt fase 1/3 studie. Studiet inkluderer patienter i alderen 12 til 65 år med svær hæmofili A og minimum 150 tidligere behandlingsdage med et FVIII-præparat.

Studiet er inddelt i tre dele, hvor del A er et farmakokinetikstudie, hvor patienterne modtog octocog alfa og et rekombinant FVIII-præparat. Del B belyser effekt og sikkerhed af octocog alfa. Patienterne i del B blev randomiseret til octocog alfa ( $n = 63$ ) i 12 måneder. Del C omfatter effekt og sikkerhed i forbindelse med større kirurgiske indgreb. Patienter, som ikke var randomiserede til del A eller B men havde et planlagt større kirurgisk indgreb, blev allokeret til del C. I del B var studiets primære endepunkt ABR (alle blødninger) 6 og 12 måneder efter randomisering. Sekundære endepunkter omfattede bl.a. livskvalitet. Studiets del B anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 1.

**Tabel 2: Studiekarakteristika**

|                          | <b>Emicizumab (Helimbra)</b>  | <b>Octocog alfa (Kovaltry)</b>   |
|--------------------------|---|--|
| <b>Studie</b>            | HAVEN 3 (arm D)   | LEOPOLD I (del B)  |
| <b>Design</b>            | Delvist randomiseret  | Delvist randomiseret   |
| <b>Studielande</b>       | Australien, Costa Rica, Frankrig, Tyskland, Irland, Italien, Japan, Korea, Polen, Sydafrika, Spanien, Taiwan, England, USA. | USA, Argentina, Østrig, Kroatien, Danmark, Tyskland, Hong Kong, Indien, Indonesien, Israel, Italien, Norge, Pakistan, Polen, Serbien, Sydafrika, Spanien, Sverige, Taiwan, Thailand, Tyrkiet, England. |
| <b>Opfølgningstid</b>    | 6 måneder   | 12 måneder   |
| <b>Planlagt dosering</b> | 1,5 mg/kg/uge <sup>1</sup>  | 20-50 IE/kg 2-3 gange/uge  |
| <b>Median dosis</b>      | Ikke angivet  | Ikke angivet   |
| <b>Gennemsnitsdosis</b>  | Ikke angivet  | 65 IE/kg 2 gange/uge<br>96 IE/kg 3 gange/uge   |

<sup>1</sup>De første 4 uger: 3 mg/kg/uge

### Population

**Tabel 3: Patientkarakteristika**

|   | <b>Emicizumab (Helimbra)</b> | <b>Octocog alfa (Kovaltry)</b>    |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Studie</b>   | HAVEN 3 (arm D)              | LEOPOLD I (del B)                 |
| Antal patienter   | 63                           | 62                                |
| Median alder, år (range)  | 36 (13-68)                   | 30 (12-21)                        |
| Svær hæmofili A   | 100 %                        | 100 %                             |
| Median vægt, kg (range)   | Ikke angivet                 | 77,4 (39-121)                     |
| > 1 target joint, n (%)   | 18 (69,2 %)                  | Ikke angivet                      |
| Andel patienter i tidligere FVIII-profylakse, n (%)   | 63 (100 %)                   | 50 (80,6 %)                       |
| Median antal blødninger 12 mdr. forud for studiet:<br>Tidl. profylaktisk<br>Tidl. on-demand | Ikke angivet<br>Ikke angivet | 4 (range 0-40)<br>36 (range 0-55) |
| Patienter med > 9 blødninger 6 måneder forud for studiet                                    | 53 (84,1 %)                  | Ikke angivet                      |

### Forskelle mellem studierne

Fagudvalget vurderer, at patienterne i de to studier er sammenlignelige mht. demografi og opfølgningstid. Fagudvalget bemærker, at flere patienter i HAVEN 3 har været i tidligere profylaktisk behandling med et FVIII-præparat sammenlignet med LEOPOLD I. Fagudvalget vurderer, at der er færre patienter i profylakse i LEOPOLD I-studiet end man ser i dansk praksis. Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt patienterne er sammenlignelige mht. blødningsrisiko, da baselinedata er opgjort på to forskellige måder. Fagudvalget vurderer derfor, at der i vurderingen af de kliniske spørgsmål bør tages højde for en usikkerhed ift., om populationerne reelt er sammenlignelige, og om forskelle i patientpopulationerne er til fordel for det ene eller det andet lægemiddel.

#### 9.1.3 Resultater og vurdering

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

#### Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk)

ABR dækker det samlede antal blødninger (spontane, led- og livstruende), som patienten rapporterer i studieperioden og omregnes til en gennemsnitlig eller median årlig blødningsrate per patient.

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Årlig blødningsrate**

| Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Resultater     |                  |
|--|----------------|------------------|
| 3 blødninger per år per patient          | Emicizumab [4] | Octocog alfa [5] |
| Absolutte forskelle                      | 1,5 (0,0; 4,3) | 1,0 (0; 5.1)     |
| Evidensens kvalitet                      | Meget lav      |                  |

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Studiet af octocog alfa omfatter to studiearme, hvor patienter behandles i to perioder á 6 måneder, fordi der indgår to forskellige analysemetoder til måling af faktoraktivitet. Dette har dog ingen betydning for opgørelsen af ABR, hvorfor resultaterne for de to studiearme kan kombineres. Den mediane ABR var 1,9 i hver studiearm og 1,0, når resultaterne for begge studiearme kombineres. Den numeriske forskel i ABR (0,5) er umiddelbart til fordel for octocog alfa, men det kan, som tidligere nævnt, ikke udelukkes, at der kan være forskelle i blødningsrisiko mellem studiepopulationerne.

#### *Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtig)*

Da typen af bivirkninger er forskellig mellem emicizumab og FVIII-præparater, er det relevant at anvende et effektmål, som opgør den samlede byrde af klinisk relevante bivirkninger. Behandlingsophør pga. bivirkninger afspejler, hvorvidt bivirkningerne er af betydning for patienten i en sådan grad, at behandlingen ikke kan fortsætte.

I vurderingen af effektmålet er der tale om en indirekte sammenligning af studier med få patienter. Mindre forskelle (< 5 %) i graden af behandlingsophør kan derfor være helt tilfældige. Fagudvalget har derfor fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 5 %.

Der var kun ét tilfælde af behandlingsophør pga. bivirkninger i studiet af emicizumab (< 1 %) og ingen tilfælde i studierne af octocog alfa. Da forskellen mellem studierne dermed er langt under den mindste klinisk relevante forskel, vurderer fagudvalget, at emicizumab giver ingen klinisk merværdi vedrørende behandlingsophør pga. bivirkninger.

#### *Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)*

Der var ingen hændelser i nogen af studierne, og emicizumab har derfor ingen klinisk merværdi vedrørende alvorlig venøs tromboemboli.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Livskvalitetsdata for FVIII-præparater reflekterer ofte resultatet af en bedre blødningskontrol, fordi patienterne er skiftet fra on-demandbehandling (med mange blødninger) til en profylaktisk behandling (med få blødninger). En forbedring af livskvaliteten skyldes dermed snarere et forbedret behandlingsregime end udelukkende effekten af det undersøgte FVIII-præparat.

**Table 5. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet**

| Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Resultater     |                  |
|--|----------------|------------------|
| 0,5 SD eller 5 point                     | Emicizumab [4] | Octocog alfa [3] |
| Absolutte forskelle                      | -3,02 point    | -2 point         |
| Evidensens kvalitet                      | Meget lav      |                  |

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Livskvalitet er for begge lægemidler målt med *Hemophilia-Specific Quality of Life Index* (Haem-A-QoL), som er et sygdomsspecifikt redskab til vurdering af livskvalitet blandt patienter med hæmofili A. Den samlede livskvalitet scores på en skala fra 0 til 100.

Patienter i behandling med emicizumab oplevede i gennemsnit en ændring (forbedring) fra baseline på -3,02 point målt på Haem-A-QoL efter 25 ugers behandling.

Til sammenligning oplevede patienter i behandling med octocog alfa en ændring (forbedring) på -2.0 point efter 12 måneders behandling [10]. Forskellen i ændringen af livskvalitet ( $3,02 - 2 = 1,02$ ) overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel, og emicizumab giver derfor ingen klinisk merværdi vedrørende livskvalitet.

## 9.2 Klinisk merværdi sammenlignet med FVIII med forlænget halveringstid (EHL)

EHL-præparater anvendes fortrinsvis til patienter, som har vanskelig veneadgang eller har dokumenterede gennembrudsblødninger under behandling med et standard FVIII-præparat, da man kan nedsætte antallet af infusioner. Den subkutane administration og det lange dosisinterval af emicizumab kan derfor også være et relevant tilbud til disse patienter. Der er ikke separate data for denne patientgruppe. Derfor har fagudvalget valgt at sammenligne emicizumab med et EHL-præparat for den fulde patientpopulation. Vurdering af praktiske fordele og ulemper hos subgruppen diskuteres i afsnit 10, ”Andre overvejelser”.

Da efmoctocog (Elocta) aktuelt er 1. valg til både børn og voksne, har fagudvalget jf. protokollen foreslået dette præparat som komparator. Nedenfor vurderes den kliniske effekt af lægemidlerne.

### 9.2.1 Konklusion klinisk spørgsmål 2

*Hvad er den kliniske merværdi af emicizumab sammenlignet med FVIII-præparater med forlænget halveringstid hos patienter med svær hæmofili A?*

Fagudvalget vurderer, at emicizumab til patienter med svær hæmofili A har ingen **klinisk merværdi** sammenlignet med efmoctocog alfa (meget lav evidenskvalitet).

### 9.2.2 Gennemgang af studier

#### *Karakteristika*

**Emicizumab:** Arm D fra HAVEN 3-studiet anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 2 (jf. afsnit 9.1.1).

**Efmoctocog alfa:** A-LONG var et ublindt studie, hvor patienter blev allokeret til efmoctocog alfa som enten individuel profylakse hver 3.-5. dag ( $n = 118$ ) (arm 1) eller randomiseret til fast profylakse én gang ugentlig ( $65 \text{ IE/kg}$ ) ( $n = 25$ ) (arm 2) eller behandling ved behov (on-demand) (arm 3). De primære endepunkter var forskel i ABR ift. on-demandbehandling (arm 1 vs. arm 3), FVIII-aktivitet, udvikling af inhibitor samt uønskede hændelser. De sekundære endepunkter omfattede bl.a. livskvalitetsdata. Data for patienter, der blev allokeret til profylakse hver 3.-5.dag (arm 1), anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 2, da den anvendte dosis er anbefalet i det godkendte produktresumé fra EMA. Desuden indgår i denne behandlingsarm patienter, som tidligere har været i profylaktisk behandling.

**Tabel 6. Studiekarakteristika**

|                   | <b>Emicizumab (Helimbra)</b>   | <b>Efmoroctocog alfa (Elocta)</b>  |
|-------------------|--|--|
| <b>Studie</b>     | HAVEN 3 (arm D)  | A-LONG (arm 1)   |
| Design            | Delvist randomiseret   | Delvist randomiseret   |
| Studielande       | Australien, Costa Rica, Frankrig, Tyskland, Irland, Italien, Japan, Korea, Polen, Sydafrika, Spanien, Taiwan, England, USA | Australien, Belgien, Brasilien, Canada, England, Frankrig, Hong Kong, Indien, Israel, Italien, Japan, New Zealand, Schweiz, Spanien, Sydafrika, Sverige, Tyskland, USA, Østrig |
| Opfølgningstid    | Minimum 24 uger <sup>1</sup>   | Op til 67 uger   |
| Planlagt dosering | 1,5 mg/kg/uge <sup>2</sup>   | 25-65 IE/kg hver 3-5 dag <sup>1</sup>  |
| Median dosis      | Ikke angivet   | 78 IE/kg per uge   |
| Gennemsnitsdosis  | Ikke angivet   | 86 IE/kg per uge   |

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

### Population

**Tabel 7. Patientkarakteristika**

|   | <b>Emicizumab (Hemlibra)</b> | <b>Efmoroctocog alfa (Elocta)</b>    |
|---|------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Studie</b>   | HAVEN 3 (Arm D)              | A-LONG                               |
| Antal patienter, n  | 63                           | 118                                  |
| Median alder, år (range)  | 36 (13-68)                   | 29 (12-65)                           |
| Svær hæmofili A (%)   | 100                          | 100                                  |
| Median vægt, kg (range)   |                              | 71,6 (42-127,4)                      |
| > 1 target joint, n (%)   | 18 (69,2 %)                  | 118 (100 %)                          |
| Patienter i tidligere profylakse med et FVIII-præparat, n (%)                               | 48 (76,2 %)                  | 87 (73,7 %) <sup>2</sup>             |
| Median antal blødninger 12 mdr. forud for studiet:<br>Tidl. profylaktisk<br>Tidl. on-demand | 53 (84,1 %) <sup>1</sup>     | 6,0 (IQR 2; 15)<br>27,0 (IQR 17; 41) |

<sup>1</sup>Patienter med > 9 blødninger 6 måneder forud for studiet; <sup>2</sup> n = 31 (26,3 %) har været i tidligere on-demand behandling

### Forskelle mellem studierne

Fagudvalget vurderer, at patienterne i de to studier er sammenlignelige mht. demografi, tidligere behandling og opfølgningstid. De fleste patienter i studierne var i profylakse forud for studierne, hvilket stemmer overens med dansk praksis. Det er vanskeligt at vurdere, om patienterne er sammenlignelige mht. blødningsrisiko, da det er opgjort på to forskellige måder. Fagudvalget bemærker, at ABR hos patienter i profylakse forud for studiet af efmoroctocog alfa er højere end ved typisk profylaktisk behandling i en dansk klinisk praksis.

### Årlig blødningsrate (ABR) (kritisk)

ABR dækker det samlede antal blødninger (spontane, led- og livstruende), som patienten rapporterer i studieperioden og omregnes til en gennemsnitlig eller median årlig blødningsrate per patient.

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Årlig blødningsrate**

| Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Resultater     |                       |
|--|----------------|-----------------------|
| 3 blødninger per år per patient          | Emicizumab [4] | Efmoroctocog alfa [7] |
| Absolutte forskelle                      | 1,5 (0,0; 4,3) | 1,6 (0,0; 4,7)        |
| Evidensens kvalitet                      | Meget lav      |                       |

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen i årlig blødningsrate mellem emicizumab og efmoroctocog alfa overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3, og emicizumab har derfor ingen klinisk merværdi vedrørende årlig blødningsrate.

#### *Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtig)*

Der var kun ét tilfælde af behandlingsophør pga. bivirkninger i studiet af emicizumab (< 1 %) og ingen tilfælde i studiet af efmoroctocog alfa. Da forskellen mellem studierne dermed er under den mindste klinisk relevante forskel (5 %), vurderer fagudvalget, at emicizumab har ingen klinisk merværdi vedrørende behandlingsophør pga. bivirkninger.

#### *Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)*

Der var ingen hændelser i nogen af de inkluderede studier, og emicizumab har derfor ingen klinisk merværdi vedrørende alvorlig venøs tromboemboli.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Livskvalitetsdata for FVIII-præparater reflekterer ofte resultatet af en bedre blødningskontrol, fordi patienterne er skiftet fra on-demandbehandling (med mange blødninger) til en profylaktisk behandling (med få blødninger). En forbedring af livskvaliteten skyldes dermed snarere et forbedret behandlingsregime end udelukkende effekten af det undersøgte FVIII-præparat.

**Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet**

| Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Resultater     |                       |
|--|----------------|-----------------------|
| 0,5 SD<br>5 point                        | Emicizumab [4] | Efmoroctocog alfa [7] |
| Absolutte forskelle                      | -3,02          | -3,2                  |
| Evidensens kvalitet                      | Meget lav      |                       |

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Patienter i behandling med emicizumab oplevede i gennemsnit en ændring (forbedring) fra baseline på -3,02 point målt på Haem-A-QoL efter 25 ugers behandling.

Til sammenligning oplevede patienter i behandling med efmoroctocog alfa en ændring på -3,2 point efter 28 ugers behandling [8].

Forskellen i ændringen af livskvalitet overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel, og emicizumab har derfor ingen klinisk merværdi vedrørende livskvalitet.

### 9.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet i sammenligningen af emicizumab og hhv. octocog alfa og efmoctocog alfa er samlet set meget lav. Studierne er som udgangspunkt af lav kvalitet, og der er moderat risiko for bias i de enkelte studier, hvilket giver anledning til nedgradering fra lav til meget lav evidenskvalitet. Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier, hvilket medfører nedgradering med minimum ét niveau for *indirectness*. Samlet set vil evidenskvaliteten derfor blive meget lav, og der er derfor ikke udarbejdet GRADE-profiler.

Risiko for bias-vurderinger af de enkelte studier kan ses i bilag 1.

## 10 Andre overvejelser

### *Dosis*

Effekten af emicizumab er vurderet hos patienter i tidligere profylaktisk behandling, hvor emicizumab blev givet én gang om ugen.

Effekten af de andre dosisregimer, der er anbefalet i produktresuméet er vist for patienter i tidligere on-demandbehandling i HAVEN 3 [4] og i HAVEN 4-studiet [9]. ABR ved de enkelte dosisregimer var 0,6 ved ugentlig dosering, 1,6 ved dosering hver 2. uge og 2,1 ved dosering hver 4. uge, hvilket viser en tendens til ringere effekt ved længere dosisinterval. Dog er forskellene i ABR mellem de forskellige dosisregimer af emicizumab ikke klinisk relevante. Valg af dosisregime i klinikken bør derfor foregå ud fra en individuel klinisk vurdering af patienten.

### *Kliniske overvejelser af fordele og ulemper*

#### Fordele

Det er en fordel for patienterne, at emicizumab kan administreres som subkutan injektion hver uge, hver anden eller hver fjerde uge sammenlignet med standard FVIII- og EHL-præparater, der administreres som intravenøs infusion flere gange om ugen.

For patienter med høj blødningsrisiko og deraf behov for hyppige infusioner, nedsætter det lange doseringsinterval for emicizumab derfor behandlingsbyrden betydeligt, hvilket også kan have betydning for adhærens til behandlingen.

Intravenøse infusioner flere gange om ugen er en udfordring hos patienter med vanskelig veneadgang. Hos især små børn kan der være behov for en intravenøs port med deraf følgende risiko for infektion og nedsat adhærens til behandlingen. Administrationen af emicizumab (subkutan injektion) kan derfor være en fordel hos denne patientgruppe.

#### Ulemper

Emicizumab kan ikke anvendes til at behandle blødninger, som opstår spontant eller ved traume eller kirurgi. For patienten betyder det, at man skal have både emicizumab og et FVIII-præparat på lager (have to præparater med på rejse, holde øje med udløbsdato mv.). Der er sparsom erfaring med kirurgi under emicizumab-profylakse og herunder usikkerhed om dosering af FVIII. Hvis patienten eller forældrene ikke



selv kan administrere FVIII-præparatet, kan det resultere i forlænget indlæggelse eller ekstra ambulante besøg.

Da blødning under profylaktisk behandling for de fleste patienter forekommer relativt sjældent (1-4 gange per år), kan patienter, som tidligere har været vant til at anvende et FVIII-præparat flere gange om ugen, miste rutine i administration af FVIII-præparatet, hvilket kan betyde, at man i tilfælde af blødning er nødt til at søge skadestue.

For små børn, som ikke tidligere er behandlet med et FVIII-præparat (PUP), vil behandling med emicizumab i praksis betyde, at forældrene ikke lærer at administrere et FVIII-præparat, og forældrene vil derfor altid skulle søge skadestue i tilfælde af opstået blødning. Da der samtidig ikke er kliniske data for behandling af PUP, finder fagudvalget, at emicizumab ikke rutinemæssigt bør anvendes til denne patientgruppe.

Det er en ulempe, at behandlingen med emicizumab ikke kan monitoreres biokemisk, sådan som behandlingen med et FVIII-præparat kan. Dertil kommer, at monitorering af FVIII-behandlingen i forbindelse med f.eks. kirurgi eller behandling af større blødninger kun kan foretages med helt specifikke FVIII-assays og ikke almindelige FVIII-clot-analyser. Kombinationsbehandling med emicizumab og et FVIII-præparat kan derfor ikke monitoreres med de eksisterende analyser, og erfaringen er begrænset.

Fagudvalget finder ud fra en samlet vurdering af fordele og ulemper, at den subkutane administrationsvej og det lange dosisinterval for emicizumab er en stor fordel for patienter med:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at emicizumab til patienter med svær hæmofili A giver:

- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med standard FVIII-præparatet octocog alfa og EHL-præparatet efmoroctocog alfa.

Fagudvalget finder dog, at den subkutane administrationsform og det lange dosisinterval er en stor fordel hos patienter med:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Evidensens kvalitet er meget lav.

Fagudvalget begrundet vurderingen med, at der ikke er fundet klinisk relevante forskelle mellem emicizumab og de valgte komparatorer i nogen af de kliniske effektmål. Der er både praktiske fordele (administrationsform og langt dosisinterval) og ulemper ved behandling med emicizumab. En væsentlig ulempe er, at patienten fortsat har brug for behandling med FVIII i tilfælde af blødning, der opstår under profylakse med emicizumab. Patienten mister på sigt eller får aldrig rutinen i at selvbehandle en blødning med FVIII.

Fagudvalget vil ud fra en samlet vurdering fortsat foretrække FVIII til størstedelen af patienterne og reservere emicizumab til de patientgrupper, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med et EHL-præparat, da fordelene her vurderes at være større end ulemperne.

## 12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at emicizumab til patienter med svær hæmofili A giver:

- Ingen klinisk merværdi sammenlignet med standard FVIII-præparatet octocog alfa og EHL-præparatet efmoroctocog alfa.

Medicinrådet finder dog, at den subkutane administrationsform og det lange dosisinterval er en stor fordel hos patienter med:

- Vanskelig veneadgang, hvor det ikke er muligt at gennemføre profylakse med et EHL-præparat.
- Gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger trods optimeret profylakse med et EHL-præparat.

Evidensens kvalitet er meget lav.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet udarbejder aktuelt en behandlingsvejledning for hæmofili A, hvor emicizumab også vil indgå.

## 14 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://rads.dk/media/4111/bgnhaemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili [internet]. 2018. Tilgængelig fra: [www.medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf](http://www.medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf)
3. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Emicizumab (Hemlibra). 2018; Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)
4. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811–22.
5. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. *Haemophilia*. 2016;22(5):706–12.
6. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: Results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):360–9.
7. Mahlangu J, Powell JS, Ragni M V., Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* [internet]. 2014;123(3):317–25. Tilgængelig fra: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2013-10-529974>
8. Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon J-L, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* [internet]. 2016;22(6):866–72. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1111/hae.12987>
9. (EMA) EMA. EPAR - emicizumab (Hemlibra). 2019.
10. (EMA) EMA. EPAR - octocog alfa (Kovaltry). 2018.

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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

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

#### Medicinrådets sekretariat

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

## 16 Versionslog

| Version | Dato         | Ændring                   |
|---------|--------------|---------------------------|
| 1.0     | 15. maj 2019 | Godkendt af Medicinrådet. |

## 17 Bilag 1: Risk of bias profiler

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

Emicizumab, [NCT02847637 \(HAVEN III\)](#)

([Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors, Mahlangu et al., 2018](#))

| Bias  | Risk of bias  | Elaboration  |
|---|---|--|
| <b>Confounding</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>        | There is no information on confounder in the single-arm (earlier prophylactic treatment) and therefore there is a potential risk of bias.  |
| <b>Selection of participants into the study</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>        | There is a moderate risk of selection bias based on assigning treatments according to the previously received ones.  |
| <b>Classification of interventions</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | The intervention is clearly defined.   |
| <b>Deviations from intended interventions</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | No concerns of bias.   |
| <b>Missing data</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | 132 out of 134 patients were included in analyses, which is judged as having low risk of bias.   |
| <b>Measured outcomes</b>                        |   |  |
| ABR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>        | Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias. Moreover, the study is open-label.  |
| FVIII activity                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.   |
| Adverse events                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.   |
| <b>Selection of reported results</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | Even though the study protocol lists 26 different outcomes, nothing suggests that there is a risk of reporting bias.   |
| <b>Overall bias</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul> | Overall risk of bias judged moderate due to the moderate risk of confounding and selection bias and in measuring outcomes. Moreover, one of the issues was the open-label design of the trial. |

Kovaltry, [NCT01029340 \(LEOPOLD I\)](#)

[\(Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial, Saxena et al., 2016\)](#)

| Bias  | Risk of bias  | Elaboration   |
|---|---|---|
| <b>Confounding</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>        | There are no confounders stated in the article, and therefore there is potential risk of bias.  |
| <b>Selection of participants into the study</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | No concerns of bias regarding the selection of participants.  |
| <b>Classification of interventions</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | The intervention is clearly defined.  |
| <b>Deviations from intended interventions</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | Nothing suggests that the intervention received deviated from the intended intervention.  |
| <b>Missing data</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | 61 out of 63 patients completed both periods (Part A and Part B), which leads to low risk of bias due to missing data.  |
| <b>Measured outcomes</b>                        |   |   |
| ABR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>        | The study was open-label, which poses moderate risk of bias. ABR is according the standard practice patient-reported, which might be subjective.  |
| FVIII activity                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.  |
| Adverse events                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>             | No concerns. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.   |
| <b>Selection of reported results</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate</li> </ul>        | The article mentions subgroup analyses while the study protocol does not. The reporting bias is therefore judged as moderate.   |
| <b>Overall bias</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Moderate</b></li> </ul> | Overall risk of bias judged moderate due to the moderate risk of confounding, and moderate risk of bias regarding one of the measured outcomes (ABR) and regarding the reporting bias. The main issues were the open-label design of the study and the subjective nature of the efficacy endpoint measurements, as well as the subgroup analyses which were not mentioned in the original study protocol. |

**Efmoroctocog alfa (Elocta)**
[NCT01181128, A-LONG](#)
[\(Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A, Mahlangu et al., 2014\)](#)

| Bias  | Risk of bias    | Elaboration   |
|---|-----------------|---|
| <b>Confounding</b>                              | Moderate        | It is not possible to assess confounding in a single arm study, and therefore there is a risk of bias.  |
| <b>Selection of participants into the study</b> | Moderate        | There is a risk of self-selection bias based on the patients' possibility to enter the prophylactic arm (arm of interest).  |
| <b>Classification of interventions</b>          | Low             | The intervention is clearly defined.  |
| <b>Deviations from intended interventions</b>   | Low             | Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.  |
| <b>Missing data</b>                             | Low             | 117 out of 118 patients were included in analyses.  |
| <b>Measured outcomes</b>                        |                 |   |
| ABR   | Moderate        | Annual bleeding rate is according the standard practice patient-reported, which increases the potential of bias.  |
| FVIII activity                                  | Low             | No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.  |
| Adverse events                                  | Low             | No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.  |
| <b>Selection of reported results</b>            | Low             | Nothing suggests bias in the selection of reported results. (Clinicaltrials.gov ID NCT01181128).  |
| <b>Overall bias</b>                             | <b>Moderate</b> | <b>Concern regarding potential confounding and self-selection of patients to the treatment arm. The main outcome of interest, annual bleeding rate (ABR), is patient-reported and therefore subjective.</b> |