

Hurtig metodevurdering

Efmoroktokog alfa til behandling
av Hemofili A

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

20-05-2016
Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Elocta er et nytt legemiddel til behandling av hemofili A (blødersykdom). Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

Ubehandlet er hemofili A en meget alvorlig sykdom hvor pasientene blir invalidisert og dør i ung alder. Dagens behandling gjør at pasienten får tilnærmet normal livslengde og en noe redusert livskvalitet. Med dagens standardbehandling anser vi derfor hemofili A som en moderat alvorlig sykdom.

Effekt

Elocta virker ved å erstatte manglende koagulasjonsfaktor VIII hos pasienter med alvorlig hemofili A. Studiene viser tilsvarende effekt på forebygging av blødninger som dagens standardbehandling med konvensjonell faktor VIII, med færre injeksjoner per uke.

Kostnadseffektivitet

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor Elocta sammenlignes med dagens standardbehandling. Det antas at effekten av Elocta er minst like god som dagens standardbehandling, og at behandling med Elocta vil kunne redusere forbruket av faktor VIII.

Legemiddelverket mener imidlertid at det ikke er tilstrekkelig dokumentert at forbruket av faktorkonsentrat vil reduseres ved bytte fra konvensjonell faktor VIII-behandling til efmoroktokog alfa.

Det pågår for tiden et LIS-anbud for bløderpreparater. Legemiddelverket konkluderer med at efmoroktokog alfa kan inngå i dette på like vilkår som andre faktor VIII-preparater.

Budsjettkonsekvenser

Det antas at efmoroktokog alfa ikke vil utvide bruken av faktor VIII-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av efmoroktokog alfa vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

logg

Bestilling:	<i>ID-nr ID2015_058: efmoroctocog alfa (Elocta) – behandling av hemofili A</i>	
Forslagstiller:		
Legemiddelfirma:	SOBI	
Preparat:	Elocta	
Virkestoff:	Efmoroktokog alfa	
Indikasjon:	Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor-VIII mangel). Elocta kan brukes i alle aldersgrupper.	
ATC-nr:	B02BD02	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	175 dager
	Rapport ferdigstilt:	20-05-2016
	Utredere:	Bjørn Oddvar Strøm Rita Aslesen Hvalbye
	Kliniske eksperter:	Heidi Glosli, OUS Pål Andre Holme, OUS
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

1 BAKGRUNN

1.1 Hemofili A

Hemofili A er arvelig sykdom som skyldes mangel eller fravær av koagulasjonsfaktor VIII. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, slik at det i all hovedsak er gutter som rammes. Pasienter med mindre enn 1 % av normal faktor VIII aktivitet klassifiseres normalt som alvorlige blødere, og utgjør omtrent halvparten av alle tilfellene. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødning og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili A sees blødninger stort sett i forbindelse med traumer eller kirurgiske inngrep. Over tid vil gjentatte blødning kunne gi invalidiserende leddskader hos pasienter uten tilstrekkelig behandling (1).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Ubehandlet er alvorlig hemofili A er meget alvorlig sykdom, og før tilgang på effektiv behandling døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili A i barneårene. I løpet av de siste tiårene har imidlertid tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder

At hemofili A er en alvorlig tilstand underbygges også av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvare forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Hos unge voksne pasienter (18 – 35 år) med alvorlig hemofili A som blir behandlet profylaktisk, estimerer livskvalitetsvekter på mellom 0,80 og 0,88. Dette er svært likt livskvalitetsvektene som sees hos normalbefolkningen i denne aldersgruppen. Eldre pasienter har i liten grad blitt behandlet profylaktisk gjennom hele livet, og vil derfor typisk ha lavere livskvalitet.

En liten studie fant imidlertid at den generelle befolkningen vurderte livskvalitetsvekten ved profylaktisk behandling av blødersykdom til 0,950 (2). Ved å ta utgangspunkt i en slik reduksjon av livskvalitet sammenlignet med normalbefolkning gjennom hele pasientens levetid får vi følgende resultater:

Tabell 1 Beregning av alvorlighetsgrad

Alder	0 år
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	66,7 år
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	63,4 år
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	3,3 år
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	5 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen, for denne populasjonen, med dagens standardbehandling, karakteriseres som moderat alvorlig.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (3).

Hemofili A tilfredsstiller prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med nytt legemiddel

Indikasjon

Efmoroktokog alfa er indisert til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A i alle aldersgrupper.

Virkningsmekanisme

Efmoroktokog alfa er et langtidsvirkende, helt rekombinant fusjonsprotein mellom human koagulasjonsfaktor VIII og Fc-domenet, som er den konstante delen av humant Immunoglobulin G1. Det virker ved å erstatte egenprodusert faktor VIII hos pasienter som mangler dette, og fremmer dermed normal koagulasjon. På grunn av koblingen til Fc-domenet blir det samlede proteinet mer stabilt, og har omtrent 50 % lenger halveringstid enn konvensjonelle faktor VIII-produkter.

Dosering

Efmoroktokog alfa doseres basert på pasientens kroppsvekt.

Ved langvarig profylakse er den anbefalte dosen 50 IU/kg kroppsvekt hver 3. til 5. dag. Dosen kan justeres basert på pasientens respons i området 25 til 65 IU/kg. I noen tilfeller, spesielt hos yngre pasienter, kan det være nødvendig med kortere doseringsintervaller eller høyere doser. Det anbefales at faktor VIII-nivåene i blodet måles, og at dosen justeres basert på dette.

Ved behandling av blødninger eller kirurgi er anbefalt dose avhengig av ønsket økning av faktor VIII-nivå i blodet, som igjen avhenger av alvorligheten av blødningen eller omfanget av planlagt kirurgi.

Bivirkninger

Det er sett noen tilfeller av utvikling av inhibitorer mot faktor VIII etter markedsføring av efmoroktokog alfa. De fleste andre bivirkningene var relatert til generelt ubehag, men siden studien de er rapport fra manglet kontrollarm er det vanskelig å si om disse bivirkningene skyldes bruk av dette legemiddelet eller andre forhold.

1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger*

Målsetningen for behandlingen av hemofili A er å forebygger ukontrollerte blødninger, og på lengre sikt også komplikasjoner som leddskader grunnet blødning. Behandlingen gis i dag i all hovedsak som erstatningsbehandling med rekombinante faktor VIII-preparater, selv om en del pasienter fortsatt bruker plasmaderiverte faktorer.

For pasienter med alvorlig hemofili A er det to behandlingsmåter som er aktuelle. *On-demand* behandling innebærer at pasientene behandles med faktor VIII-konsentrater etter blødning som ikke lar seg kontrollere på annen måte. Slik behandling vil i de fleste tilfeller stanse blødningen, men faren for senkomplikasjoner er større enn for profylaktisk behandling. *On-demand* behandling anses som tilstrekkelig ved mild hemofili A og hos en del pasienter med moderat hemofili A (faktor VIII-nivå over 1 %)

Profylaktisk behandling innebærer at faktor VIII-preparater tilføres jevnlig for å forebygge blødninger. Det anbefales om mulig at behandlingen startes før pasientens første leddblødning, og behandlingen er livslang, selv om dosen kan variere over livsløpet. Dagens faktor VIII-konsentrater doseres normalt i doser mellom 20 og 40 IE/kg hver 2. eller 3. dag, men det anbefales i de nordiske retningslinjene at dosen tilpasses hver enkelt pasient basert på farmakokinetiske parametere. Dersom det oppstår alvorlige eller ukontrollerte blødninger vil pasienter på profylaktisk behandling få tilleggsbehandling med koagulasjonsfaktor VIII tilsvarende *on-demand* behandlingen (4).

1.3.3 *Pasientgrunnlag*

I 2012 var det registrert 337 pasienter i Norge med hemofili A, hvorav 173 hadde alvorlig hemofili A. I Norge sto noe over 60 % av pasientene med alvorlig hemofili A på profylaktisk behandling, men dette utgjorde likevel 80-85 % av totalforbruket (4).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

SOBI har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Følgende relevante studier ble identifisert:

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
A-LONG	(5)	Tidligere behandlede pasienter over 12 år med alvorlig hemofili A	Efmoroktokog alfa gitt etter individuelt doseringsregime, eller ukentlig eller ved behov	Ingen
Kids A-LONG	(6)	Tidligere behandlede pasienter under 12 år med alvorlig hemofili A	Efmoroktokog alfa gitt etter individuelt doseringsregime	Ingen
ASPIRE	(7)	Pasienter som tidligere har vært inkludert i A-LONG eller Kids A-LONG	Efmoroktokog alfa	Ingen
PUPs A-LONG		Tidligere ubehandlede pasienter opp til 5 år	Efmoroktokog alfa	Ingen

2.1.1 *Beskrivelse av studier*

	A-LONG	Kids A-LONG
Design	Åpen, multisenter, delvis randomisert studie uten kontrollarm	Åpen, multisenter, studie uten kontrollarm
Pasientpopulasjon	<ul style="list-style-type: none"> • Tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A • Kun menn • Over 12 år • Uten tidligere utvikling av inhibitorer, hypersensitivitet mot faktor VIII eller immunoglobulin, eller andre koagulasjonsfaktorforstyrrelser 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A • Kun gutter • Under 12 år • Uten tidligere utvikling av inhibitorer, hypersensitivitet mot faktor VIII eller immunoglobulin, eller andre koagulasjonsfaktorforstyrrelser
Intervensjon	Efmoroktokog alfa gitt enten: <ul style="list-style-type: none"> • som individuelt doseringsregime (n=118) • ukentlig (n=24) • ved behov (n=23) 	Efmoroktokog alfa gitt som individuelt doseringsregime (n=71)
Komparator	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	Årlig blødningsrate Utvikling av inhibitorer	Utvikling av inhibitorer
Sekundære utfallsmål	Forbruk av faktor VIII, farmakokinetikk	Faktor VIII-aktivitet (farmakokinetikk), blødningsrate, dose benyttet for å stanse blødning
Resultater		
Primært utfallsmål	Reduksjon på 92 % i blødningsrate sammenlignet med behandling ved behov (2,9 mot 37,3 gjennomsnittlige blødninger/år) Ingen pasienter utviklet inhibitor	Ingen pasienter utviklet inhibitor
Sekundære utfallsmål	Gjennomsnittlig ukentlig forbruk av faktor VIII var 85,4 IE/kg	Gjennomsnittlig årlig blødningsrate var 1,96 blødninger/år (median). Trend i retning av redusert forbruk sammenlignet med før studiestart

Resultater bivirkninger

Det ble ikke sett utvikling av inhibitor i studien. Utover dette er det vanskelig å vurdere rapporterte bivirkninger, siden studien ble gjort uten kontrollarm.

2.1.2 Pågående studier

PUPs A-LONG studien behandler tidligere ubehandlede pasienter, hovedsakelig for å vurdere faren for inhibitorutvikling. Studien tar sikte på å inkludere 125 pasienter under 5 år. ASPIRE er en forlengelse av A-LONG og Kids A-LONG studiene, hvor pasientene blir fulgt videre for å samle inn langtidsdata for sikkerhet og effekt.

2.2 Indirekte sammenlikninger

For å belyse forskjell i forbruk mellom efmoroktokog alfa og konvensjonelle faktor VIII har produsenten sendt inn to ikke-justerte sammenligninger mellom efmoroktokog alfa og konvensjonelle faktor VIII. Begge er presentert som postere ved vitenskapelige kongresser (8, 9). Det er i analysen ikke tatt hensyn til hva slags doseringsregime som ble brukt i de kliniske studiene eller forskjeller i pasientpopulasjonene. Sammenligningene fant et lavere ukentlig forbruk av efmoroktokog alfa, men forskjellen var ikke signifikant.

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiepopulasjonen inkluderer pasienter med alvorlig hemofili A i alle aldergrupper, og med ulik tidligere behandling. Alle pasienter i studiene var gutter eller menn. Dette anses relevant siden alvorlig hemofili i praksis kun rammer gutter. Pasientpopulasjonen vurderes som relevant for norsk klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

I Norge får omtrent 75 % av de voksne pasientene med alvorlig hemofili A profylaktisk behandling med faktor VIII-konsentrater. Alle barn med alvorlig hemofili A behandles i praksis profylaktisk. Det antas derfor at profylaktisk behandling med efmoroktokog alfa er relevant for denne pasientpopulasjonen. Det anbefales i de nordiske retningslinjene (4) at dosen justeres basert på farmakokinetiske parametere. Dette gjøres i varierende grad i norsk klinisk praksis, men anses likevel relevant.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Dersom efmoroktokog alfa tas i bruk vil det trolig fortrenge bruk av konvensjonelle faktor VIII-konsentrater. I den innsendte indirekte sammenligningen er dosen i de fleste av studiene ikke justert mot farmakokinetiske parametere, slik at forskjellen i forbruk av faktor VIII trolig overestimeres dersom disse tas med i den videre analysen.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Utfallsmål (O)

Blødningsrate og inhibitordannelse, som var de viktigste kliniske utfallmålene i studiene, anses som relevante utfallsmål i denne pasientpopulasjonen. I studien utført på barn (Kids A-LONG) var ikke blødningsrate et av de primære utfallsmålene.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Legemiddelverket vurderer at søker har gjort et tilstrekkelig litteratursøk og funnet relevante kliniske studier.

3.2.1 *Primærstudier*

Den sentrale effektdokumentasjonen utgjøres av A-LONG og Kids A-LONG. Både A-LONG og Kids A-LONG er studier uten kontrollgruppe. Dette gjør at studiene isolert sett ikke kan brukes til å dokumentere hvorvidt det er forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom ulike faktor VIII-produkter, ei heller til å si noe om eventuelle forskjeller i forbruket av faktorkonsentrat mellom studiene. Dette medfører at de er av nokså begrenset verdi for en sammenlignende helseøkonomisk analyse.

3.2.2 *Indirekte sammenligning*

SOBI presenterer i sin dokumentasjonspakke en indirekte sammenligning av forbruket av ulike faktor VIII-produkter fra kliniske studier. Sammenligningene er ujusterte, ifølge forfatterne på grunn av begrensninger i antall studier og datamengde. Dette medfører videre at det ikke er justert for konfunderende faktorer (8, 9).

De fleste studiene som er inkludert i den indirekte sammenligningen er ikke basert på dosering på grunnlag av farmakokinetiske parametere (10-12). En av studiene er en observasjonsstudie hvor det er vanskelig å sammenligne dataene med data fra kliniske studier, men det er heller ikke gjort justeringer for farmakokinetiske parametere i denne studien (13). En av de inkluderte studiene fant et lavere faktorforbruk sammenlignet med A-LONG og Kids A-LONG, men her var også behandlingsmålet betydelig lavere, og resultatene er dermed ikke sammenlignbare (14).

Legemiddelverket mener at sammenligning med studier hvor doseringen ikke styres av farmakokinetiske parametere ikke gir et riktig bilde av forskjellen i forbruk mellom konvensjonelle faktor VIII-konsentrater og efmoroktokog alfa. Den eneste studien i den indirekte sammenligningen som har brukt farmakokinetisk dosetilpassing er Valentino *et al.* (15), og Legemiddelverket mener derfor at en indirekte sammenligning med denne studien kan være relevant.

3.3 Oppsummering

Basert på de tilsendte studiene og den indirekte sammenligningen som ligger til grunn for vurderingen mener Legemiddelverket at det ikke er tilstrekkelig dokumentert at forbruket av

faktorkonsentrat vil reduseres ved bytte fra konvensjonell faktor VIII-behandling til efmoroktokog alfa, da dosene er fastsatt på ulike måter. Den eneste studien med dosefastsetting som ligner A-LONG og Kids A-LONG er relativt liten, og sammenligningen er derfor beheftet med vesentlig usikkerhet. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at faktorforbruket hos majoriteten vil ende omkring dagens nivå, men at noen ville kunne få et lavere forbruk. Hvor mange dette gjelder er svært usikkert, og Legemiddelverket har derfor valgt å forutsette at forbruket vil være omtrent likt som for konvensjonell faktor VIII i vår vurdering. Dersom det viser seg, som søker angir, at forbruket av efmoroktokog alfa er lavere enn for konvensjonelle faktor VIII-preparater i klinisk praksis vil efmoroktokog alfa kunne rettferdiggjøre en noe høyere pris i ettertid.

4 LIS-ANBUD

Legemiddelverket konkluderer på bakgrunn av overstående vurdering, der effekt og bivirkningsprofil samt forbruk av efmoroktokog alfa anses å være omtrent lik andre faktor VIII preparater, med at efmoroktokog alfa kan inngå i LIS-anbudet på like vilkår som andre faktor VIII-preparater.

Det pågår for tiden et LIS-anbud hvor et tilbud for Elocta er inkludert.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det antas at efmoroktokog alfa ikke vil utvide bruken av faktor VIII-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Innføring av efmoroktokog alfa vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning.

Statens legemiddelverk, 20-05-2016

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Pilar Martin Vivaldi
fungerende seksjonssjef

REFERANSER

1. George LA, Camire RM. Profile of efralotocog alfa and its potential in the treatment of hemophilia A. *Journal of blood medicine*. 2015;6:131-41.
2. Grosse SD, Chaugule SS, Hay JW. Estimates of utility weights in hemophilia: implications for cost-utility analysis of clotting factor prophylaxis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2015;15(2):267-83.
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>.
4. Armstrong E, Astermark J, Baghaei F, Berntorp E, Brodin E, Clausen N, et al. Nordic Hemophilia Guidelines 2015 [31.03.2016]. Available from: http://www.skane.se/Public/SUS_extern/Verksamheter/Hematologi_Koagulation/Dokument/Koag/V%c3%a5rdprogram%20koag/NORDIC_HEMOPHILIA_GUIDELINES_FINAL_20150623.pdf.
5. 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;123(3):317-25.
6. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(6):967-77.
7. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(1):72-80.
8. Iorio A, Krishnan S, Myrén K-J, Lethagen S, McCormick N, Karner P. Indirect Comparisons of Factor Consumption, Bleeding Rates, and Injection Frequencies during Routine Prophylaxis with Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein and Other Recombinant Factor VIII Products. *ISTH June 2015; Toronto, Canada 2015*.
9. Iorio A, Krishnan S, Myrén K-J, Lethagen S, McCormick N, Karner P. Comparisons of Efficacy and Factor Consumption during treatment with Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein and Conventional Factor VIII. *ISPOR November 2015 2015*.
10. EMA. Assessment report: Nuwiq. 2014 [07.04.2016]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002813/WC500179342.pdf.
11. Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2009;15(4):869-80.
12. Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A1. *Haemophilia*. 2004;10(5):428-37.

13. 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;13(2):131-43.
14. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Šalek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia*. 2013;19(5):691-7.
15. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(3):359-67.

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)