

# Medicinrådets protokol for 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 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddels kliniske værdi. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. februar 2019
Dokumentnummer	41339
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

© 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, 13. februar 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	4
2	Forkortelser.....	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling.....	5
4.2	Emicizumab.....	5
5	Kliniske spørgsmål .....	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
5.3	Valg af effektmål.....	7
6	Litteratursøgning .....	10
7	Databehandling/analyse.....	11
8	Andre overvejelser.....	12
9	Referencer.....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	14

## 1 Lægemiddelinformationer

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

## 2 Forkortelser

ABR: *Annual Bleeding Rate*

EMA: *European Medicines Agency*

EPAR: *European Public Assessment Report*

FVIII: Faktor VIII (en koagulationsfaktor)

GRADE: System til vurdering af evidens (*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

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af emicizumab som mulig standardbehandling af patienter med hæmofili A. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende emicizumab modtaget den 27. september 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af emicizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem emicizumab og faktor VIII (FVIII)-præparat af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

### 4 Baggrund

Hæmofili A er medfødt mangel på 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 profylaktisk behandling, mens 256 fik behandling efter behov (on-demand) [1].

#### 4.1 Nuværende behandling

Hæmofili A behandles i dag med et rekombinant FVIII-præparat. Patienter med moderat og svær hæmofili tilbydes aktuelt profylaktisk behandling, som omfatter rutinemæssige infusioner af et FVIII-præparat. Valg af præparat sker iht. til Medicinrådets lægemiddelrekommandation fra februar 2018 [2]. Man skelner imellem såkaldte standardpræparater og præparater med forlænget halveringstid. 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.

#### 4.2 Emicizumab

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

Medicinrådet har tidligere godkendt emicizumab som mulig standardbehandling til en snæver patientgruppe med hæmofili A, som har udviklet 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 (uanset alder).

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 eller 3 mg/kg hver 2. 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 emicizumab hos tidligere ubehandlede patienter (PUP). On-demandbehandling af blødninger med FVIII hos denne gruppe, som aldrig tidligere har været behandlet med FVIII, 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). Derfor forholder fagudvalget sig kun til behandling med emicizumab hos patienter, som tidligere har været i profylaktisk behandling med FVIII.

## 5 Kliniske spørgsmål

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

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

Patienter med svær hæmofili A (alle aldre), som tidligere har været i profylaktisk behandling med et FVIII-præparat.

#### *Intervention*

Emicizumab.

#### *Komparator*

Profylakse med standard FVIII-præparater: Kovaltry<sup>1</sup> vælges som repræsentant for gruppen.

#### *Effektmål*

Se tabel 1 (effektmål) og afsnit 6 (andre overvejelser).

---

<sup>1</sup> Indholdsstoffet i Kovaltry er octocog alfa, som indgår i flere andre FVIII-præparater, herunder ældre præparater. Derfor er der specifikt angivet handelsnavn her.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

#### *Population*

Patienter med svær hæmofili A, som tidligere har været i profylaktisk behandling med et FVIII-præparat.

#### *Intervention*

Emicizumab.

#### *Komparator*

Profylakse med FVIII-præparater med forlænget halveringstid (efmoroctocog alfa).

#### *Effektmål*

Se tabel 1 (effektmål og afsnit 6 (andre overvejelser)).

### **Baggrund for valg af de kliniske spørgsmål**

FVIII med forlænget halveringstid anvendes fortrinsvis til patienter, som har vanskelig veneadgang eller har dokumenterede gennembrudsblødninger under behandling med et standard FVIII-præparat. Da den subkutane administration af emicizumab er en fordel for patienter med vanskelig veneadgang, er FVIII med forlænget halveringstid en relevant komparator. Da den godkendte indikation omfatter den brede population, har fagudvalget valgt at sammenligne emicizumab med både standard FVIII og FVIII med forlænget halveringstid.

Der er ikke randomiserede eller kontrollerede studier, hvor emicizumab er direkte sammenlignet med FVIII.

RADS har vurderet de syv tilgængelige standard FVIII-præparater som ligeværdige. Fagudvalget finder det derfor tilstrækkeligt at sammenligne emicizumab med ét præparat, som er repræsentativt for gruppen af standard FVIII-præparater. En del af standard FVIII-præparaterne er godkendt for år tilbage, hvor der ikke var samme dokumentationskrav og behandlingspraksis som i dag. Det kan derfor medføre yderligere bias, hvis data fra nye studier af emicizumab sammenlignes med data fra ældre studier af FVIII. Kovaltry er det senest godkendte præparat. Fagudvalget ønsker derfor, at data fra kliniske studier af Kovaltry anvendes i sammenligningen med emicizumab.

Der er aktuelt markedsført to FVIII-præparater med forlænget halveringstid: efmoroctocog alfa (Elocta) og rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Rurioctocog alfa pegol er ikke godkendt til børn under 12 år. Da emicizumab er godkendt til børn i alle aldre, er efmoroctocog alfa en mere relevant komparator. Fagudvalget ønsker derfor, at data for emicizumab sammenlignes med data fra kliniske studier af efmoroctocog alfa.

## 5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko, odds ratio eller hazard ratio. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Årlig blødningsrate (ABR)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median antal blødninger per patient i studiet omregnet til per år	3 blødninger per år per patient
Ophør pga. bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som ophører pga. bivirkning	5 %
Alvorlig venøs tromboemboli	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal hændelser	Forskel på 2 hændelser mellem hvert studie
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Haem-A-QoL (voksne), Haem-A-QoL-SF (unge)	0,5 SD eller 5 point

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

### *Kritiske effektmål*

#### **Blødningsrate (median ABR)**

Målet med profylaktisk behandling er at undgå livstruende blødning samt at forebygge gentagne ledblødninger, som medfører ledskader (hæmofiliartropati) og senere invaliditet. Ledskader udvikles over årtier og er derfor ikke et realistisk effektmål i prospektive studier. I stedet anvender man det af EMA accepterede surrogatmål: ABR. 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.

Da studierne som oftest er baseret på et lille patientantal, vil få patienter med meget høj ABR have stor indflydelse på gennemsnittet. Fagudvalget finder derfor, at den mediane ABR skal anvendes fremfor den gennemsnitlige ABR. Den mediane ABR i kliniske studier af profylaktisk behandling ligger typisk på 2-3. Da rapporteringen af blødninger i praksis foretages af patienten selv, kan der være en vis usikkerhed i opgørelsen.

Fagudvalget finder på baggrund af den forventede ABR, det lille antal patienter og den indirekte sammenligning, at en forskel i median ABR på 3 mellem studierne er klinisk relevant.

### *Vigtige effektmål*

#### **Behandlingsophør pga. bivirkninger**

Da typen af bivirkninger er forskellig mellem emicizumab og FVIII-præparater, er det relevant at anvende et mål, som opgør den samlede byrde af klinisk relevante bivirkninger. Behandlingsophør pga. bivirkninger afspejler, hvorvidt bivirkninger er af betydning for patienten i en sådan grad, at behandlingen ikke kan fortsætte. Fagudvalget finder derfor, at behandlingsophør pga. bivirkninger er et vigtigt effektmål. Der er tale om indirekte sammenligning af studier med få patienter, hvorfor mindre forskelle (< 5 %) kan være helt tilfældige. Fagudvalget har drøftet, hvor stor forskellen skal være, for at man vil begynde at blive betænkelig ved at anvende lægemidlet. På den baggrund er den mindste klinisk relevante forskel fastsat til 5 %.



### **Alvorlig venøs tromboemboli**

Der er i tidligere studier set tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli (proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller andre vitale organer), når emicizumab blev givet i kombination med høje doser af *activated prothrombin complex concentrate* (Feiba). Der var derimod ingen tilfælde, hvor emicizumab blev givet i monoterapi.

Behandling med FVIII-præparater er sjældent forbundet med tromboemboliske episoder. En forskel på ét tilfælde vil derfor umiddelbart vække bekymring. Patientgruppen i studier af lægemidler til behandling af hæmofili er oftest lille (< 100 patienter), observationstiden kort og lægemidlerne ikke direkte sammenlignet. Det kan derfor være tilfældigt, at ét tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli forekom i det ene studie, men ikke det andet. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på to tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli mellem de aktuelle studier er klinisk relevant.

### **Livskvalitet**

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

Der er ikke randomiserede eller kontrollerede sammenlignende studier imellem emicizumab og profylakse med FVIII, derfor reflekterer målingen patientens livskvalitet før og efter behandlingen i studiet.

Det er derfor kun relevant at inkludere studier, hvor patienterne var i profylaktisk behandling forud for studiet. Der er ikke umiddelbart kendskab til publicerede data for standard FVIII-præparaterne, som opfylder dette kriterium. Da både effekt, bivirkninger og doseringsinterval er ens imellem standard FVIII-præparaterne [1], vil man ikke forvente, at skift imellem disse vil medføre målbare ændringer i livskvalitet.

I studierne af både emicizumab og efmoroctocog alfa er der anvendt det sygdomsspecifikke redskab Haem-A-QoL til voksne patienter og det tilsvarende Haem-A-QoL-SF til børn og unge (4-16 år). Den samlede livskvalitet scores på en skala fra 0 til 100. Denne skala vil derfor blive anvendt i sammenligning med efmoroctocog alfa.

Der er ikke fundet studier, som specifikt redegør for størrelsen af den mindste klinisk relevante forskel hos patienter med hæmofili A. For flere andre sygdomme har man fundet, at en forskel på 5 point på en skala fra 0-100 er mindste klinisk relevante forskel. En standardafvigelse (SD) på 0,5 har historisk vist sig at have relevans som mindste klinisk relevante forskel på helbredsrelateret livskvalitet [4]. Fagudvalget har derfor valgt en absolut forskel på 0,5 SD på samme skala, som den mindste klinisk relevante forskel til sammenligningen mellem emicizumab og de valgte komparatorer. I fald det ikke er muligt at beregne denne, vil en forskel på 5 point vurderes som værende den mindste klinisk relevante forskel.

### *Mindre vigtige effektmål*

#### **Inhibitor (neutraliserende antistoffer)**

Udvikling af inhibitor er dannelse af neutraliserende antistoffer mod lægemidlet, som gør, at behandlingen ikke længere virker. Det er en kendt bivirkning til behandling med FVIII. Patienter i profylakse med emicizumab behandles med FVIII on demand ved blødning eller traume. Derfor er der en teoretisk risiko for udvikling af inhibitor mod FVIII under emicizumabbehandling. Rapportering af hændelsen i kliniske studier er sjælden pga. små studier, kort observationstid og en ofte selekteret patientpopulation med lav risiko for

inhibitor mod FVIII. Derfor finder fagudvalget, at man vanskeligt kan foretage en relevant sammenligning mellem emicizumab og FVIII-præparater på denne parameter ud fra de kliniske studier.

For emicizumab er der i det tidligere HAVEN 2-studie set ét enkelt tilfælde af neutraliserende antistoffer mod emicizumab hos børn, som havde udviklet inhibitor mod FVIII [3].

### Langtidsbivirkninger

Der er ikke langtidsdata for emicizumab. Derfor vil langtidsbivirkninger ikke indgå som et egentligt effektmål. Overvejelser om mulige langtidsbivirkninger er ikke desto mindre meget relevante, da der er tale om en ny og potentielt livslang behandling, som kun er afprøvet i korttidsstudier med relativt få patienter. Fagudvalget vil derfor have risikoen for mulige langtidsbivirkninger in mente, når man afvejer fordele og ulemper ved behandlingen sammenlignet med FVIII-præparater.

## 6 Litteratursøgning

### Databaser for søgningen

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

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

### Søgetermer

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

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og frittekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
emicizumab	Hemophilia A
Faktor VIII, FVIII	Haemophilia A
Kovaltry, octocog alfa, BAY 81-8973	
Elocta, efmoroctocog alfa	

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

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Alle prospektive interventionsstudier af intervention og komparator publiceret 5 år tilbage skal inkluderes, såfremt de er gennemført hos den i protokollen specificerede

population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller bivirkningsmål. Studier, som alene omfatter on-demand behandling (og ikke profylakse), kan ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

## 7 Databehandling/analyse

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

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat, per-protocol) samt metode. Resultater for intention-to-treat-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

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

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

For effektmål (fx bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

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

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

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

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Andre overvejelser

### Fordele

Emicizumab administreres som subkutan injektion hver eller hver anden uge, hvilket generelt er en fordel for patienterne ift. FVIII, der administreres som intravenøs infusion 2-4 gange om ugen.

Det intravenøse regime er en udfordring hos patienter med vanskelig veneadgang. Hos små børn eller andre med vanskelig veneadgang kan der være behov for en intravenøs port med deraf følgende risiko for infektion og nedsat adhærens til behandlingen. Fagudvalget finder derfor, at den subkutane administrationsvej især er en fordel hos patienter med vanskelig veneadgang, hvilket bør vægte positivt i kategoriseringen af den klinisk merværdi.

Det lange doseringsinterval på op til 2 uger mindsker behandlingsbyrden betydeligt. De hyppige doseringer af FVIII med dårligere beskyttelse ved glemt eller udskudt infusion er især en ulempe hos patienter med dårlig adhærens. Fagudvalget finder derfor, at det lange doseringsinterval med stabil plasmakoncentration bør vægte positivt i vurderingen af den kliniske merværdi.

### 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.).

Patienter, som tidligere har været i behandling med et FVIII-præparat, kan 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 FVIII, hvorfor man altid vil skulle søge skadestue i tilfælde af opstået blødning.

Der er sparsom erfaring med kirurgi under emicizumab-profylakse og 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.

Emicizumabbehandlingen kan ikke monitoreres biokemisk, sådan som behandlingen med FVIII kan, hvilket er en ulempe. 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. Den samlede hæmostatiske effekt ved kombinationsbehandling med emicizumab og FVIII kan ikke måles med de eksisterende analyser, og erfaringen er begrænset.

### Andre lægemiddelrelaterede forhold

Fagudvalget har i forbindelse med den tidligere vurdering af emicizumab til patienter med inhibitor mod FVIII foretaget en struktureret gennemgang af lægemiddelhåndteringsmæssige forhold (såsom opbevaring, holdbarhed mv.). Der blev ikke fundet andre forhold af betydning for den kliniske merværdi [3].

## 9 Referencer

1. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. RADS november 2016. <http://rads.dk/media/4111/bgnhaemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili. Februar 2018 [www.medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf](http://www.medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf)
3. Medicinrådets anbefaling vedrørende emicizumab som mulig standardbehandling til hæmofili A med inhibitor mod Faktor VIII. Juni 2018. <http://www.medicinraadet.dk/media/9281/medicinraadets-anbefaling-vedr-emicizumab-bloedersygd-10.pdf>
4. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41:582–92.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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

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

### Medicinrådets sekretariat

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