

# Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning for hæmofili A

Terapiområde	Hæmofili A
Godkendelsesdato	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	33795
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se s. 16	

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Hæmofili A.....	4
2.2	Behandling.....	4
2.3	Lægemidlerne.....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Profylaktisk behandling .....	7
3.2	On-demand behandling.....	9
3.3	Behandling af patienter med inhibitor mod FVIII.....	10
3.4	Beskrivelse af de valgte effektmål.....	11
4	Øvrige forhold.....	13
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	14
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer .....	14
5.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier .....	14
5.3	Udvælgelse af litteratur.....	15
6	Kvalitetsvurdering.....	15
7	Databehandling og analyse .....	15
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	16
9	Referencer .....	17

## Forkortelser

ABR:	<i>Annual bleeding rate</i> , dvs. antal blødninger registreret i studieperioden omregnet til per år
APCC	<i>Activated protrombin complex concentrate</i>
CI:	95 % konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FVIII	Koagulationsfaktor VIII
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	Hemophilia-Specific Quality of Life Index
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system til vurdering af evidens)
IE:	Internationale enheder
ITI:	Immuntolerancebehandling
KIE:	Kilo internationale enheder
PEG:	Polyethylenglycol
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PTP:	<i>Previously treated patients</i> , dvs. patienter, som tidligere er behandlet med FVIII-præparat (mindst 50 behandlingsdage)
PUP:	<i>Previously untreated patients</i> , dvs. tidligere ubehandlede patienter, oftest små børn.
SD:	Standardafvigelse

## 1 Formål

Formålet med at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for hæmofili A er at give evidensbase-rede anbefalinger for valg af lægemiddel til patienter med hæmofili A. Herunder patienter, som har udviklet neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod et faktor VIII (FVIII)-præparat. Protokollen specificerer de kliniske spørgsmål, som behandlingsvejledningen skal afdække.

## 2 Baggrund

### 2.1 Hæmofili A

Hæmofili A skyldes mangel på FVIII – en koagulationsfaktor, som er nødvendig for at standse blødninger. Sygdommen klassificeres som mild (FVIII-aktivitet > 5-40 % af normal), moderat (FVIII-aktivitet 1-5 %) eller svær (FVIII-aktivitet < 1 %). Ved mild og moderat hæmofili A opstår blødninger primært ved traumer og kirurgi. Ved svær hæmofili A ses spontane led- og muskelblødninger fra omkring etårsalderen. Gentagne led-blødninger medfører svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte. I 2016 var 388 patienter med hæmofili A registreret på landets to nationale hæmofilcentre i Aarhus og København. Heraf var 132 patienter i profylaktisk behandling og 256 patienter i on-demand behandling (behandling ved opstået blødning) [1].

### 2.2 Behandling

Patienter med mild eller moderat hæmofili behandles med infusion af et rekombinant FVIII-præparat, når der opstår blødning (on-demand) eller ved kirurgiske indgreb. Alle patienter med svær hæmofili A og enkelte patienter med moderat hæmofili A får tilbudt profylaktisk hjemmebehandling med infusion af et rekombinant FVIII-præparat.

Man skelner imellem standard FVIII-præparater og FVIII-præparater med forlænget halveringstid. Valg af præparat sker aktuelt iht. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS)' vejledning fra 2016 [1], der danner videnskabelig baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation fra 2018 [2]. Hos tidligere behandlede patienter (PTP, *previously treated patients*) vælger man det billigste blandt de tilgængelige standard FVIII-præparater, som RADS har ligestillet (se tabel 1). Hos tidligere ubehandlede patienter (PUP) skal man vælge et præparat, som er godkendt til PUP [1,2]. Hvis en patient har vanskelig veneadgang eller har dokumenterede gennembrudsblødninger under behandling med et standard FVIII-præparat kan man, ifølge RADS' vejledning, overveje at skifte til et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (se tabel 1) [1,2].

#### Behandling af patienter med inhibitor mod FVIII

Patienter, som har udviklet inhibitor mod FVIII-præparatet, vil i Danmark blive tilbudt immuntolerancebehandling (ITI) med daglige infusioner af store doser FVIII, indtil patienten har genvundet tolerance overfor FVIII-præparatet. Succesraten for ITI er omkring 70 % og kan tage mange år [1, 3]. Patienter, som ikke ønsker eller er i stand til at gennemføre ITI på det givne tidspunkt, kan blive tilbudt profylaktisk behandling med emicizumab (et nyere lægemiddel, som efterligner funktionen af FVIII) [4]. Når der ikke bliver givet et præparat med FVIII, vil man på sigt forvente, at inhibatoren falder, hvilket kan muliggøre et senere forsøg på

ITI. Tidspunkt for dette må – indtil videre – bero på en klinisk vurdering med hensyntagen til patientens alder, sociale forhold og motivation og tidligere forsøgt ITI, da der mangler viden og erfaring med at iværksætte ITI efter behandling med emicizumab.

Blødningsepisoder hos patienter med inhibitor mod FVIII behandles, som udgangspunkt, med det rekombinante faktor VIIa-præparat eptacog alfa (NovoSeven) [1,2]. Ved utilstrækkelig hæmostatisk effekt eller behov for længere doseringsinterval kan man overveje *Activated prothrombin complex concentrate* (APCC, Feiba), som også kan anvendes profylaktisk [1,3,4].

## 2.3 Lægemidlerne

Nedenfor er en oversigt over lægemidler til behandling af hhv. hæmofili A (tabel 1) og hæmofili A med inhibitor mod FVIII (tabel 2). Tabellen indeholder information om lægemidternes godkendte indikation, dosering og halveringstid.

Tabel 1: Lægemidler til hæmofili A

Generisk navn	Handelsnavn	Dosering (profylakse)	Halveringstid (timer)	Godkendt indikation
<u>Standard FVIII</u>				
Lonoctocog alfa	<b>Afstyla</b> <sup>2</sup>	20-50 IE/kg hver 2-3. dag	10-14	PTP
Moroctocog alfa	Refacto AF	20-40 IE/kg hver 2-3. dag	8-15	PUP, PTP
Octocog alfa	Advate	"	10-13	PUP, PTP
Octocog alfa	Hexilate	"	15	PUP, PTP
Octocog alfa	NexGen	"	15	PUP, PTP
Octocog alfa	Kogenate	"	12-15	PTP
Turoctocog alfa	Bayer	"	10-11	PTP
Simotocog alfa	Kovaltry	"	10-15	PTP
	NovoEight			
	Nuwiq			
<u>FVIII med forlænget T½</u>				
Damoctocog alfa pegol	<b>Jivi</b> <sup>2</sup>	30-40 IE/kg hver 3-4. dag <sup>3</sup>	18 <sup>?</sup>	PTP fra 12 år
Efmoroctocog alfa	Elocta	50 IE/kg hver 3-5. dag	14-21 <sup>4</sup>	PTP
Rurioctocog alfa pegol	<b>Adynovi</b> <sup>2</sup>	40-50 IE/kg hver 3-4. dag	12-15 <sup>4</sup>	PTP fra 12 år
<i>Turoctocog alfa pegol</i> <sup>1</sup>	?	?	?	<i>PTP fra 12 år?</i>
<u>Andre</u>				
Emicizumab <sup>1</sup>	<b>Hemlibra</b> <sup>2</sup>	1,5 mg/kg hver uge eller 3 mg/kg hver 2. uge <sup>3</sup>	Ca. 28 dage	PUP, PTP?

1. Turoctocog alfa pegol og emicizumab vil indgå i vurderingen, såfremt lægemidlerne har fået positiv opinion, når fagudvalget igangsætter den systematiske litteraturgennemgang.
2. Nye præparater, som ikke indgår i RADS' vejledning.
3. Der foreligger endnu ikke et godkendt produktresumé. Dosis er foreløbigt angivet ud fra fase-3 studierne.
4. Bestemt ved kromogen analyse.

Tabel 2: Lægemidler til hæmofili A med inhibitor mod FVIII

Generisk navn	Handelsnavn	Dosering	Halveringstid (timer)	Godkendt indikation
Emicizumab	<b>Hemlibra<sup>^</sup></b>	3 mg/kg/uge i 4 uger, herefter 1,5 mg/uge (subkutant)	Ca. 28 dage	Profylakse
eptacog alfa	<u>NovoSeven</u>	90 IE/kg evt. gentaget med 2-3 timers interval	4-6	On-demand
APCC	<u>Feiba</u>	Profylakse: 100 IE/kg hver 2. dag On-demand: 50-100 IE/kg evt. gentaget med 8-12 timers interval	Ikke oplyst	Profylakse og on-demand

<sup>^</sup> Nye præparater, som ikke indgår i RADS' vejledning.

### 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål er opdelt i følgende tre grupper:

- Profylaktisk behandling
- On-demand
- Patienter med inhibitor mod FVIII

For patienter i hhv. profylakse og on-demandbehandling vil Medicinrådet vurdere, om de nye lægemidler (jf. tabel 1) kan ligestilles med de lægemidler, som allerede indgår i RADS' vejledning [1].

Der er ikke godkendt nye præparater til PUP efter RADS' vejledning [1], og denne vil derfor fortsat danne baggrund for lægemiddelrekommandationen for denne patientgruppe.

RADS har hidtil kun anbefalet skift på lægefaglig indikation, da man bl.a. har været bekymret for, om patienten risikerer at udvikle inhibitor imod det nye FVIII-præparat, som patienten skifter til. I takt med at der er opnået mere viden og erfaring med præparatskift, vil Medicinrådets fagudvalg forholde sig på ny til, om der er patienter, som kan skifte behandling på ikke-lægefaglig indikation, således at man kan opnå et større udbytte ved at konkurrenceudsætte lægemidlerne.

Medicinrådet godkendte i juni 2018 profylakse med emicizumab som mulig standardbehandling til patienter med hæmofili A og inhibitor mod FVIII. Emicizumab afventer Medicinrådets vurdering af indikationen profylakse til patienter med hæmofili A uden inhibitor. Emicizumab vil derfor indgå i behandlingsvejledningen med henblik på at indplacere dette lægemiddel i den nye lægemiddelrekommandation.

Der er ikke markedsført nye præparater til behandling af blødningsepisoder hos patienter med inhibitor siden RADS' vejledning [1], og denne vejledning vil derfor fortsat danne baggrund for lægemiddelrekommandationen hos denne patientgruppe.

### 3.1 Profylaktisk behandling

#### 1. Er der klinisk betydende forskelle mellem FVIII-præparater til profylaktisk behandling?

##### Population

Patienter med moderat eller svær hæmofili A.

##### Interventioner

Individuelt doseret profylakse med nye FVIII-præparater:

Damoctocog alfa pegol (Jivi) (kun til patienter > 12 år)

Lonoctocog alfa (Afstyla)

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) (kun til patienter > 12 år)

Turoctocog alfa pegol<sup>1</sup> (kun til patienter > 12 år).

##### Komparator

Efmoroctocog alfa (Elocta)

Morotocog alfa (Refacto)

Octocog alfa (Advate, Kovaltry, Helixate NexGen, Kogenate "Bayer"<sup>2</sup>)

Turoctocog alfa (NovoEight)

Simotocog alfa (Nuwiq).

##### Effektmål

Annual Bleeding Rate (ABR)

Inhibitor.

#### 2. Kan patienter i profylaktisk behandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

##### Population

Patienter med moderat eller svær hæmofili A, der tidligere er behandlet med et FVIII-præparat i minimum 50 behandlingsdage (PTP)

##### Interventioner

Skift til andet FVIII-præparat (jf. tabel 1)

##### Komparator

Fortsat behandling med samme FVIII-præparat.

##### Effektmål

Inhibitor

Øvrige forhold (besvær og omkostninger for patient og sygehus – se afsnit 4).

---

<sup>1</sup> Såfremt lægemidlet har fået positiv opinion.

<sup>2</sup> Leverandørerne har tidligere oplyst, at Helixate NexGen og Kogenate "Bayer" formentlig vil udgå af markedet. De vil i så fald ikke indgå i den kommende lægemiddelrekommandation.

### **3. Hvilke patienter i profylaktisk behandling opnår en klinisk relevant fordel af at skifte til et FVIII-præparat med forlænget halveringstid?**

#### *Population*

Patienter med moderat eller svær hæmofili A, der tidligere er behandlet med et standard FVIII-præparat i minimum 50 behandlingsdage (PTP).

#### *Interventioner*

Damoctocog alfa pegol (Jivi) (kun til patienter > 12 år)  
Efmoctocog alfa  
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) (kun til patienter > 12 år)  
Turoctocog alfa pegol<sup>3</sup> (kun til patienter > 12 år).

#### *Komparator*

Fortsat behandling med et standard FVIII-præparat (jf. tabel 1).

#### *Effektmål*

ABR  
Inhibitor  
Livskvalitet  
Antal ugentlige doseringer.

### **4. Hvilke patienter opnår en klinisk relevant fordel ved at skifte til profylaktisk behandling med emicizumab?**

#### *Population*

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

#### *Interventioner*

Emicizumab.

#### *Komparator*

Standard FVIII-præparater  
FVIII-præparater med forlænget halveringstid.

#### *Effektmål*

ABR  
Ophør pga. bivirkninger  
Alvorlig venøs tromboemboli  
Livskvalitet.

Tabel 3 giver en samlet oversigt over de effektmål, som indgår i de kliniske spørgsmål for profylakse, herunder effektmålenes vigtighed og mindste klinisk relevante forskel. Da der ikke foreligger randomiserede sammenlignende studier vurderes kun de absolutte og ikke de relative værdier.

---

<sup>3</sup> Såfremt lægemidlet har fået positiv opinion.



Tabel 3: Effektmål for vurdering af profylaktisk behandling

Effektmål	Relevant for klinisk spørgsmål nr.	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel
Blødningsrate (median antal blødninger per år, ABR)	1, 3 og 4	Kritisk	3 blødninger per år per patient
Inhibitor	1, 2 og 3	Kritisk	2 hændelser mellem studierne
Ophør pga. bivirkninger	4	Kritisk	5 %
Alvorlig venøs tromboemboli	4	Vigtig	2 hændelser mellem studierne
Livskvalitet	3, 4	Vigtig	0,5 SD inden for samme skala
Antal ugentlige doseringer	3	Vigtig	1 dosering per uge

For alle effektmål ønskes sammenligning af data med længst mulig opfølgningstid.

## 3.2 On-demand behandling

### 5. Er der klinisk betydelige forskelle mellem FVIII-præparater til on-demand behandling?

#### Population

Patienter med mild eller moderat hæmofili A.

#### Interventioner

Individuelt doseret behandling on-demand med nye FVIII-præparater:

Lonoctocog alfa (Afstyla)

Damoctocog alfa pegol (Jivi) (kun patienter > 12 år)

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) (kun patienter > 12 år)

Turoctocog alfa pegol<sup>4</sup> (kun til patienter > 12 år).

#### Komparator

Efmoroctocog alfa (Elocta)

Morotocog alfa (Refacto)

Octocog alfa (Advate, Kovaltry, Helixate NexGen, Kogenate "Bayer"<sup>5</sup>)

Turoctocog alfa (NovoEight)

Simotocog alfa (Nuwiq).

#### Effektmål

Hæmostatisk effekt (vurderet som antal doser per behandlet blødning).

<sup>4</sup> Såfremt lægemidlet har fået positiv opinion.

<sup>5</sup> Leverandørerne har tidligere oplyst, at Helixate NexGen og Kogenate "Bayer" formentlig vil udgå af markedet. De vil i så fald ikke indgå i den kommende lægemiddelrekommandation.

## 6. Kan patienter i on-demandbehandling skifte fra ét FVIII-præparat til et andet FVIII-præparat?

### Population

Patienter med mild eller moderat hæmofili A.

### Interventioner

Skift til andet FVIII-præparat (jf. tabel 1).

### Komparator

Fortsat behandling med samme FVIII-præparat.

### Effektmål

Inhibitor

Øvrige forhold (besvær og omkostninger for patient og sygehus – se afsnit 4).

Tabel 4 giver en samlet oversigt over de effektmål, som indgår i de kliniske spørgsmål for on-demandbehandling, herunder effektmålenes vigtighed og mindste klinisk relevante forskel. Da der ikke foreligger randomiserede sammenlignende studier vurderes kun de absolutte og ikke de relative værdier.

Tabel 4: Effektmål for vurdering af on-demandbehandling

Effektmål	Relevant for klinisk spørgsmål nr.	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel
Hæmostatisk effekt (vurderet som antal doser per behandlet blødning)	1	Kritisk	1 dosis per behandlet blødning
Inhibitor	2	Kritisk	2 hændelser mellem studierne

For alle effektmål ønskes sammenligning af data med længst mulig opfølgningstid.

## 3.3 Behandling af patienter med inhibitor mod FVIII

### 7. Hvilke patienter med inhibitor mod FVIII opnår en klinisk relevant fordel ved profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC?

#### Population

Patienter med hæmofili A og inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig eller ikke har været succesfuld.

#### Interventioner

Emicizumab.

#### Komparator

APCC (Feiba) 100 IE/kg hver 2. dag.

### Effektmål

ABR

Ophør pga. bivirkninger

Alvorlig venøs tromboemboli

Livskvalitet.

Tabel 5 giver en samlet oversigt over de effektmål, som indgår i det kliniske spørgsmål for behandling af patienter med inhibitor mod FVIII, herunder effektmålenes vigtighed og mindste klinisk relevante forskel. Da der ikke foreligger randomiserede sammenlignende studier vurderes kun de absolutte og ikke de relative værdier.

Tabel 5: Effektmål for vurdering af profylaktisk behandling af patienter med inhibitor mod FVIII

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel
Blødningsrate (median antal blødninger per år, ABR)	Kritisk	5 blødninger per år per patient
Ophør pga. bivirkninger	Kritisk	5 %
Alvorlig venøs tromboemboli	Vigtig	2 hændelser mellem studierne
Livskvalitet	Vigtig	0,5 SD inden for samme skala

For alle effektmål ønskes sammenligning af data med længst mulig opfølgningstid.

## 3.4 Beskrivelse af de valgte effektmål

### 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 nuværende publicerede studier som oftest er baseret på et lille patientantal, vil få patienter med meget høj ABR (outliers) i høj grad påvirke 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 denne baggrund, at en forskel i median ABR på 3 er klinisk relevant.

#### Hæmostatisk effekt vurderet som antal infusioner per blødning

Antallet af nødvendige infusioner til behandling af en blødning er et kritisk effektmål, da umiddelbar behandlingseffekt skaber klinisk bedring, og da et lavere antal infusioner forventes at minimere den praktiske ulempe. Da de fleste blødninger normalt kan behandles tilfredsstillende med 1-2 infusioner, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er én infusion per blødning.

## **Inhibitor**

Inhibitor er dannelse af neutraliserende antistoffer mod FVIII-præparatet, som medfører, at behandlingen ikke længere virker. Risikoen for inhibitor er størst hos PUP. I prospektive studier med PTP har man oftest ekskluderet patienter med tidligere inhibitor og høj alder, og man kan derfor ikke på baggrund af studierne udelukke en risiko for inhibitor ved skift af faktorpræparat hos en ikke-selekeret patientpopulation.

Patienter, som har udviklet inhibitor, skal igennem en krævende immuntolerancebehandling med daglige infusioner af store doser FVIII igennem måneder til år og/eller evt. skifte til emicizumab. Begge behandlinger er omkostningskrævende. Fagudvalget finder derfor, at en forskel på ét tilfælde mellem to studier med under 100 patienter vil vække bekymring, men det kan være tilfældigt, at der er ét fund i det ene studie og ikke i det andet. To tilfælde vil i alle tilfælde være kritisk, hvorfor fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel til to.

## **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 tilfældigt. Fagudvalget har diskuteret, 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 %.

## *Vigtige effektmål*

### **Alvorlig venøs tromboemboli**

Behandling med rekombinant FVIII er sjældent forbundet med venøse tromboemboliske episoder. Fagudvalget finder derfor, at fund af ét alvorligt tilfælde hos en patient uden kardiovaskulære risikofaktorer vil vække bekymring, men det kan være tilfældigt, at der er et fund i det ene studie og ikke i det andet. To tilfælde vil i alle tilfælde være kritisk, hvorfor fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel til to.

### **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) og ikke effekten af det undersøgte FVIII-præparat i sig selv. Det er derfor kun relevant at inkludere studier, hvor patienterne var i profylaktisk behandling forud for studiet.

Der er ikke-randomiserede eller kontrollerede sammenlignende studier imellem FVIII-præparaterne, hvorfor en ændring i livskvalitet i praksis reflekterer patientens behandling før og efter studiet. 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, og livskvalitetsdata vil derfor ikke indgå som effektmål ved vurdering af standard FVIII-præparaterne.

Ved skift til emicizumab eller et FVIII-præparat med forlænget halveringstid vil man i teorien forvente, at den lavere doseringshyppighed og evt. bedre blødningskontrol vil bidrage positivt til patientens livskvalitet. Livskvalitet indgår derfor som et vigtigt effektmål i vurderingen af, hvorvidt patienterne opnår en klinisk relevant fordel af disse præparater.

Til måling af livskvalitet hos hæmofilipatienter anvendes forskellige redskaber i de forskellige kliniske studier. Data for livskvalitet ønskes fx målt på:

- Den sygdomsspecifikke livskvalitetsskala **HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL**.
- De generiske livskvalitetsskaler **EQ-5D eller SF-36**.

En standardafvigelse (SD) på 0,5 på samme skala har historisk vist sig at have næsten universel relevans som mindste klinisk relevante forskel på helbredsrelateret livskvalitet på tværs af adskillige sygdomme [5]. Fagudvalget har med udgangspunkt heri valgt at anvende en ændring på 0,5 SD inden for samme skala som den mindste klinisk relevante forskel til sammenligningen mellem lægemidlerne.

### *Mindre vigtige effektmål*

#### **Langtidsbivirkninger af polyethylenglycol (PEG)**

Fagudvalget har tidligere vurderet to pegylerede præparater i Medicinrådets proces for nye lægemidler, hvor man har forholdt sig til risikoen for langtidsbivirkninger af PEG. Bekymringen skyldes blandt andet, at metaboliseringsvejen for PEG ikke er klarlagt, og der ikke er erfaring med livslang eksponering. Da EMA har godkendt anvendelse af flere pegylerede præparater til patienter fra 12 år og opefter, har fagudvalget valgt at følge denne indikation. Derfor vil der ikke blive lagt vægt på dette effektmål i vurderingen af de pegylerede præparater.

## 4 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder som udgangspunkt anbefalinger for start, skift og seponering af behandling samt monitorering af behandlingseffekt. Fagudvalget tager stilling til dosis og doseringsinterval/hyppighed på baggrund af den dosering, der er anvendt i studierne. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den søgte litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets behandlingserfaring.

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger og omkostninger forbundet med behandlingerne bl.a. ved skift af behandling. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området.

#### Skift på ikke-lægefaglig indikation

Et forbehold i RADS' vejledning [1] mod at skifte patienterne til et billigere præparat har været, at det koster tid og penge at skifte behandling (ekstra ambulante besøg, blodprøver, mv.). Medicinrådets metoder gør det muligt at vurdere, hvorvidt besparelsen på lægemiddeludgiften opvejer omkostninger og besvær for patient og sygehus. Behandlingsvejledningen vil derfor danne grundlag for en beregning af, om det reelt kan betale sig at skifte patienter i hhv. profylakse og on-demandbehandling til det billigste FVIII-præparat.

#### Struktureret lægemiddelgennemgang

Fagudvalget vil også for hvert præparat foretage en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddel håndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Disse er:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Infusionshastighed

- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Pakningens størrelse (mål, samlede rumfang og forhold omkring bortskaffelse)
- Medfølgende utensilier (spritswap, kanyler, plaster).

## 5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

### 5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Til belysning af PICO søges først efter guidelines på engelsk og nordiske sprog. Der søges i:

- National Guidelines Clearinghouse (USA)
- Guidelines International Network
- NICE (Storbritannien)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Skotland)
- IQWiG (Tyskland)
- EUNetHTA
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (Sverige)
- Helsedirektoratet (Norge)
- Kunnskapscenteret/FHI - Folkehelseinstituttet (Norge)
- Cochrane library HTA.

Hvis der findes kliniske retningslinjer, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 6), indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benyttes denne/disse. Søgningen efter relevante guidelines afgrænses til inklusion af litteratur 5 år tilbage (fra den 1. januar 2013 og frem).

### 5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Lægmidlernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings (MeSH)), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Der søges først efter systematiske oversigtsartikler 10 år tilbage. Hvis der allerede er fundet en egnet klinisk retningslinje, søges der efter nyere systematiske oversigtsartikler (dvs. fra det tidspunkt, hvor retningslinjen

har gennemført litteratursøgningen og frem). Ifald de kan besvare PICO-spørgsmålet og er af tilstrækkelig kvalitet, søges efterfølgende efter nyere primærlitteratur. Hvis der hverken findes egnede retningslinjer eller oversigtsartikler søges i stedet efter primærstudier min. til og med 1995 som nedre datogrænse for litteratursøgningen. Endvidere konsulteres EPAR'erne.

For nye lægemidler, som Medicinrådet har vurderet i processen for nye lægemidler, vil den af Medicinrådet validerede litteratursøgning for det nye lægemiddel blive anvendt og suppleret med en søgning efter evt. nyere publicerede studier.

### 5.3 Udvælgelse af litteratur

To personer fra sekretariatet screener uafhængigt af hinanden de fundne kliniske retningslinjer og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Hvis der forefindes kliniske retningslinjer, der kan inkluderes, opdateres litteratursøgningen efter primærartikler fra den dato, hvor søgningen er udført i retningslinjen. Der vil i så fald ikke blive søgt yderligere efter systematiske oversigtsartikler. Hvis ikke der findes retningslinjer, der er metodemæssigt forsvarlige, søges der efter oversigts- og primærartikler, som angivet i tabellen under punkt 5.2.

To personer fra sekretariatet screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Ved uoverensstemmelse afgør en tredjepart, om studiet skal inkluderes.

## 6 Kvalitetsvurdering

Udvalgte guidelines vurderes af to uafhængige personer på deres kvalitet vha. AGREE II. To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidens kvalitet vurderes vha. GRADE.

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer.

## 7 Databehandling og analyse

Da der ikke foreligger randomiserede eller kontrollerede studier af hæmofilipræparater, vil det fundne datamateriale beskrives kvalitativt (narrativt) og i tabelform opsummere studiepopulation, studiedesign og studieresultater for de i protokollen specificerede effektmål for alle inkluderede studier (intervention + komparatorer).

Forskelle i patient- og studiekarakteristika (dvs. baselinekarakteristika og studiekontekst) mellem studier vil blive vurderet. Oplysning om, hvor data for hvert effektmål stammer fra samt begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR, skal tydeligt fremgå.

Der ønskes data på længst mulig opfølgningstid for at afspejle langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt. Der vil blive gjort forsøg på at opføre sammenlignelige opfølgningstidspunkter på tværs af studierne.

## 8 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 Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Udpegning i gang</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 udpegning</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	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)



## 9 Referencer

1. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. RADS november 2016. <http://rads.dk/media/4111/bgnha-emofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili. Februar 2016 [www.medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf](http://www.medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf)
3. Nordic haemophilia guideline. Nordic Hemophilia guideline working group. [http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia\\_2017.pdf](http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf)
4. 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>
5. 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.