

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning for von Willebrand sygdom

Terapiområde	Von Willebrand sygdom
Godkendelsesdato	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	33794
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se s. 14	

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Von Willebrand sygdom	4
2.2	Behandling.....	4
2.3	Lægemidlerne.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	On-demand behandling af patienter med vWD og med normalt eller let nedsat FVIII-niveau	6
3.2	On-demand behandling af patienter med vWD og lavt FVIII-niveau	6
3.3	Behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb	7
3.4	Profylaktisk behandling af patienter med vWD	8
4	Beskrivelse af de valgte effektmål.....	8
5	Øvrige forhold.....	11
6	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	12
6.1	Søgning efter kliniske retningslinjer	12
6.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	12
6.3	Udvælgelse af litteratur.....	13
7	Kvalitetsvurdering.....	13
8	Databehandling og analyse	13
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14
10	Referencer	15

Forkortelser

ABR:	Årlig blødningsrate (<i>Annual bleeding rate</i>)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
EQ-5D:	Generisk livskvalitetsskema (<i>EuroQol 5 Dimensions</i>)
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAEM-A-QOL:	Sygdomsspecifik livskvalitetsskala til voksne (<i>haemophilia-specific quality of life questionnaire for adults</i>)
HAEMO-QOL:	Sygdomsspecifik livskvalitetsskala til børn (<i>haemophilia-specific quality of life questionnaire for children</i>)
rFVIII:	Rekombinant koagulationsfaktor VIII
rvWf:	Rekombinant von Willebrand faktor
SD:	Standardafvigelse
SF-36:	Generisk livskvalitetsskema (<i>Short Form 36</i>)
vWD:	von Willebrand sygdom
vWf:	von Willebrand faktor

1 Formål

Formålet med at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for von Willebrand sygdom (vWD) er at give evidensbaserede anbefalinger for valg af lægemiddel til patienter med denne sygdom. Protokollen specificerer de kliniske spørgsmål, som behandlingsvejledningen skal afdække.

2 Baggrund

2.1 Von Willebrand sygdom

Von Willebrand sygdom (vWD) er en hyppig blødersygdom. Der er registreret i alt ca. 250 patienter med vWD ved de danske hæmofilcentre i København og Aarhus [1]. Incidens og prævalens er ikke fuldstændig kendt, da mange milde tilfælde ikke diagnosticeres.

vWD skyldes mangel på virksomt von Willebrand faktor (vWf), og sygdommen rammer både mænd og kvinder. vWf påvirker blodets evne til at størkne og standse blødninger. vWf er bærerprotein for koagulationsfaktor VIII (FVIII), og vWf-mangel er derfor ofte associeret med nedsat FVIII.

For at stille diagnosen vWD, skal der foruden nedsat vWf være en familiehistorie med blødning og klinisk betydende blødningstendens. De fleste tilfælde af vWD er milde og kræver kun behandling i forbindelse med traumer, kirurgi, tandudtrækninger, kraftig menstruation og fødsler [1]. vWD klassificeres ift. vWf-aktivitet og -niveau [2], og vWD inddeles i 3 typer (1-3), hvoraf type 1 er den hyppigste (se Tabel 1). Symptomerne er primært slimhindeblødninger (næseblod, kraftig menstruation, blødning i tandkød), blå mærker, øget blødning ved traume og kirurgi. Svær vWD vil også medføre svær FVIII-mangel. Ved svær vWD kan der også forekomme spontane led- og muskelblødninger, som giver et klinisk billede, der minder om det, som man ser ved hæmofili A.

2.2 Behandling

Hovedparten af de danske registrerede patienter med vWD ($n = 240$) behandles on-demand, hvor patienten tager faktorpræparatet ved behov, dvs. når der opstår symptomer på en blødning. Patienter med vWD type 1 og 2 får en prøvedosis af desmopressin, der frisætter karvæggens lager af vWf og FVIII. Hvis patienten tåler lægemidlet, og stigningen i FVIII og vWf er tilstrækkelig, vil desmopressin være førstevalg til on-demand behandling, da dette lægemiddel er billigt og ikke skal gives intravenøst. Øvrige patienter behandles med et vWf-præparat.

Patienter med vWD type 3 samt enkelte patienter med vWD type 2 (i alt $n = 10$) tilbydes profylaktisk hjemmebehandling. Behandlingen er livslang. Gældende behandling af vWD i henhold til type 1, 2 og 3 er listet i tabel 1:

Tabel 1: Behandling af vWD inddelt efter type vWD

Type vWD (andel patienter, %)	Årsag	Sværhedsgrad	Behandling
Type 1 (75-80 %)	Nedsat mængde vWf	Oftest mild. Kan være moderat eller svær	On-demand behandling med desmopressin eller vWf
Type 2 (20-25 %)	Nedsat funktion af vWf	Mild, moderat eller svær	On-demand behandling med desmopressin eller vWf. Enkelte patienter i profylakse med vWf
Type 3 (Ca. 5 %)	Fuldstændig mangel på vWf	Svær	Profylakse eller on-demand behandling med vWf

2.3 Lægemidlerne

Der findes i dag fire forskellige vWf-præparater: De plasmaderiverede vWf-præparater Haemate, Wilnativ og Willfact er godkendt til både profylakse og behandling af blødning, herunder blødning ved kirurgiske indgreb. Det rekombinante vWf (rvWf)-præparat vonicog alfa (Veyvondi) er godkendt til behandling af blødning hos voksne over 18 år, men er ikke godkendt til profylaktisk behandling. Rekombinante præparater er generelt at foretrække fremfor plasmaderiverede præparater, idet der i plasmaderiverede præparater er risiko for patogener, som ikke nødvendigvis inaktiveres ved virusinaktivering. Udviklingen af virusinaktiverende metoder har minimeret risikoen for smitte med HIV og hepatitis C, men udbruddet af "prion-varianten" af Creutzfeldt-Jakob sygdom i Storbritannien i 1997, der ikke destrueredes ved virusinaktiverende behandling, var en påmindelse om, at det kun er muligt at screene for og inaktivere kendte patogener [1].

De forskellige vWf-præparater varierer med hensyn til FVIII-indhold. I henhold til den gældende behandlingsvejledning [3] tilbydes danske patienter med vWD og nedsat mængde FVIII som 1. valg behandling med Haemate, som indeholder vWf og FVIII i forholdet 2,4:1. Som 2. og 3. valg tilbydes patienter med vWD henholdsvis Wilnativ, der indeholder vWf og FVIII i forholdet 1:1 eller Willfact, der indeholder vWf og FVIII i forholdet $\geq 10:1$. Veyvondi, som endnu ikke er indplaceret i den gældende behandlingsvejledning, indeholder udelukkende vWf.

Tabel 2: Oversigt - vWf præparater

Lægemiddel	Forhold vWf: FVIII	Fremstilling	Dosering profylakse	Initial dosis vWf Behandling
Haemate	2,4:1	Plasmaderiveret	Ikke angivet	40-80 IE/kg
Willfact	> 10:1	Plasmaderiveret	40-60 IE/kg 2-3 gange om ugen	40-80 IE/kg
Wilnativ	1:1	Plasmaderiveret	20-40 IE/kg 2-3 gange om ugen	20-80 IE/kg
Veyvondi	1:0	Rekombinant	Ikke godkendt	40-80 IE/kg

Patienter med vWD, som gennemgår mindre kirurgiske indgreb, der kun kræver 1-3 dages behandling med vWf, vil blive behandlet med deres vanlige vWf-præparat.

Årligt gennemgår 2-5 vWD-patienter et større, planlagt kirurgisk indgreb. Under selve indgrebet og 1-2 uger efter indgrebet vil patienterne have behov for behandling med vWf. Efter de første doser vWf vil patientens FVIII-niveau normaliseres, og herefter vil mange af patienterne have behov for at skifte til et vWf-præparat uden FVIII for at undgå for højt niveau af FVIII. Her vil skift til et rvWf-præparat være at foretrække. Det samme gør sig gældende ved livstruende traumer, hvor der vil være behov for behandling gennem flere dage til uger.

3 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål er inddelt efter behandlingstype (on-demand, kirurgi og profylakse). De kliniske spørgsmål 1 og 2 omhandler on-demand behandling og er opdelt efter FVIII-niveau (FVIII > 30 % defineres som normalt eller let nedsat niveau, og < 30 % defineres som lavt niveau). Klinisk spørgsmål 3 omhandler behandling ved større kirurgiske indgreb og klinisk spørgsmål 4 omhandler profylaktisk behandling med vWf.

3.1 On-demand behandling af patienter med vWD og med normalt eller let nedsat FVIII-niveau

1. *Er der klinisk betydelige forskelle i hæmostatisk effekt mellem vWf-præparater ved on-demand behandling af blødning hos patienter med vWD og med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %)?*

Population

Patienter med vWD og et normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %).

Interventioner

Plasmaderiverede vWf-præparater:

- Haemate
- Wilnativ
- Willfact

Rekombinante vWf-præparater:

- Veyvondi (kun indiceret til patienter > 18 år).

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Tabel 3 summerer de valgte effektmål.

3.2 On-demand behandling af patienter med vWD og lavt FVIII-niveau

2. *Er der klinisk betydelige forskelle i hæmostatisk effekt mellem vWf-præparater ved on-demand behandling af blødning hos patienter med vWD og med lavt FVIII-niveau (< 30 % FVIII)?*

Population

Patienter med vWD og med lavt FVIII-niveau (< 30 % FVIII).

Interventioner

Plasmaderiverede vWf-præparater:

- Haemate
- Wilnativ
- Willfact + rekombinant FVIII (rFVIII)¹

Rekombinante vWf-præparater:

- Veyvondi (kun indiceret til patienter > 18 år) + rFVIII¹

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Tabel 3 summerer de valgte effektmål.

3.3 Behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb

3. *Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater ved forebyggelse og behandling af blødning i forbindelse med større kirurgiske indgreb?*

Population

Patienter med vWD, som gennemgår et større kirurgisk indgreb.

Interventioner

Plasmaderiverede vWf-præparater:

- Haemate
- Wilnativ
- Willfact + evt. rFVIII

Rekombinante vWf-præparater:

- Veyvondi (kun indiceret til patienter > 18 år) + evt. rFVIII¹

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Tabel 3 summerer de valgte effektmål.

¹ Willfact indeholder en lille mængde rFVIII (vWf og FVIII i forholdet > 10:1). Veyvondi indeholder ikke rFVIII. For den definerede population (FVIII-niveau < 30 %) gives der ved behandling med disse lægemidler derfor rFVIII i tillæg.

3.4 Profylaktisk behandling af patienter med vWD

4. Er der klinisk betydelende forskelle mellem vWf-præparater* til profylaktisk behandling hos patienter med vWD?

Population

Patienter med vWD.

Interventioner

Plasmaderiverede vWf-præparater:

- Haemate
- Wilnativ
- Willfact

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Tabel 4 summerer de valgte effektmål.

* Veyvondi er ikke godkendt til profylakse og indgår derfor ikke her.

4 Beskrivelse af de valgte effektmål

Tabel 3 summerer de valgte effektmål vedrørende on-demand behandling og behandling ifm. større kirurgiske indgreb (kliniske spørgsmål 1-3). Tabel 4 summerer de valgte effektmål for det kliniske spørgsmål vedrørende profylaktisk behandling (klinisk spørgsmål 4). Effektmålenes vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori er angivet. For alle effektmål vurderes både absolutte og relative værdier.

Tabel 3. Effektmål vedrørende on-demand behandling og behandling ifm. kirurgi (klinisk spørgsmål 1-3)

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi)	Kritisk	Antal blødninger	10 procentpoint forskel i antal blødninger, hvor patienten opnår "meget god" eller "god" hæmostatisk effekt
Antal infusioner per blødning	Kritisk	Mediane antal infusioner	En infusion
Inhibitor mod vWf	Kritisk	Antal hændelser	To hændelser imellem hvert af de publicerede studier
Anafylaksi	Vigtig	Antal hændelser	To hændelser imellem hvert af de publicerede studier
Alvorlige tromboemboliske hændelser	Vigtig	Antal hændelser	To hændelser imellem hvert af de publicerede studier

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Tabel 4. Effektmål vedrørende profylaktisk behandling (klinisk spørgsmål 4)

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 ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Blødningsrate (Median antal blødninger per år, ABR)	Kritisk	Antal hændelser	3 blødninger per år per patient
Inhibitor mod vWf	Kritisk	Antal hændelser	To hændelser imellem hvert af de publicerede studier
Anafylaksi	Vigtig	Antal hændelser	To hændelser imellem hvert af de publicerede studier
Alvorlig venøs tromboemboli	Vigtig	Antal hændelser	To hændelser imellem hvert af de publicerede studier
Livskvalitet	Vigtig	Point omregnet til SD	0.5 SD inden for samme skala

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Hæmostatisk effekt (antal blødninger)

Målet med lægemiddelbehandlingen er at opnå hæmostase og derved standse blødningen på stedet for den vaskulære skade. Fagudvalget vurderer derfor hæmostatisk effekt som et kritisk effektmål.

I kliniske studier scorer patienten eller klinkeren den hæmostatiske effekt vha. de følgende kategorier:

- 1: Meget god
- 2: God
- 3: Moderat
- 4: Ingen

Der findes forskellige definitioner af de enkelte kategorier, hvilket der skal tages højde for ved sammenligning af data fra forskellige studier.

Hæmostatisk effekt ved kirurgi vurderes af kirurgen og scores i fire tilsvarende kategorier. Herudover vurderer kirurgen almindeligvis blodtabet og angiver, om det er mindre, normalt eller større end forventet.

Der er således tale om hhv. patientens eller kirurgens subjektive vurdering, hvorfor fagudvalget vurderer, at effektmålet er forbundet med en vis usikkerhed. Andel patienter, som opnår god eller meget god hæmostase ved behandling med de nuværende lægemidler (Haemate, Wilnativ, Willfact og Veyvondi), ligger almindeligvis omkring 85-90 %. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel i antal behandlede blødninger med god eller meget god hæmostatisk effekt er 10 %.

Antal infusioner per blødning (median antal infusioner)

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 mod vWf (antal hændelser)

Patienter med vWD kan ved behandling med et vWf-præparat udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod vWf, hvorved vWf-præparatet gøres uvirksomt. Ved vWD type 3 er der beskrevet udvikling af inhibitor, enten mod vWf eller FVIII. Udvikling af inhibitor mod vWf forekommer meget sjældent, og fagudvalget vurderer derfor, at det ikke er problematisk at skifte mellem vWf-præparater. Det vides ikke, om behandling med rWf sammen med rFVIII fremfor plasmaderiverede kombinationspræparater, medfører ændret risiko for forekomst af inhibitor hos denne population.

Patientgruppen i nuværende publicerede studier er typisk lille, og observationstiden er kort. 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.

Blødningsrate, ABR (antal hændelser)

Målet med profylaktisk behandling er at undgå livstruende blødning, blødninger som er hæmmende for patientens livsførelse (fx langvarige menstruationer) samt at forebygge gentagne ledblødninger som medfører ledskeer (hæmofiliartropati) og senere invaliditet. Ledskeer udvikles over årtier og er derfor ikke et realistisk effektmål i prospektive studier. I stedet anvender man det af EMA accepterede surrogatmål årlig blødningsrate (ABR). ABR dækker det samlede antal blødninger (spontane, led- og livstruende), som patienten rapporterer i studieperioden. Antallet af blødninger 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 (outliers) i høj grad påvirke gennemsnittet. Fagudvalget finder derfor, at den mediane ABR skal anvendes fremfor den gennemsnitlige ABR. 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.

Vigtige effektmål

Anafylaksi som alvorlig bivirkning (antal hændelser)

Patienter med vWD, som udvikler inhibitor mod vWf, kan foruden en større risiko for blødningsepisoder have en risiko for at udvikle livstruende anafylaksi ved behandling med et vWf-præparat, og anafylaksi udgør dermed en alvorlig bivirkning. Nuværende publicerede studier af vWD er som oftest baseret på relativt få patienter og af kort varighed, hvorfor fund af ét tilfælde i aktuelle studier vil vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk. Fagudvalget finder derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er to tilfælde af anafylaksi per studie.

Alvorlig venøs tromboemboli (antal hændelser)

Der er beskrevet forekomst af trombose ved suprafysiologisk FVIII-niveau hos patienter i Haemate-behandling. Dette ser ikke ud til at være tilfældet i observationelle studier ved behandling med Wilnativ [4]. Det anbefales derfor, at FVIII-niveauet monitoreres ved gentagen dosering af Haemate, og ved høje værdier skiftes til Willfact eller Wilnativ [1].

Fagudvalget ønsker, at udvikling af venøs tromboemboli rapporteres udelukkende ift. alvorlige episoder, hvilket omfatter proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller andre vitale organer. Risikoen skal opvejes imod, at der er tale om en patientgruppe med en meget høj blødningsrisiko. Patientgruppen i nuværende publicerede studier er typisk lille og observationstiden kort. Fagudvalget vurderer derfor, at to tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli i ét studie er klinisk relevant.

Livskvalitet

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

- **Den sygdomsspecifikke livskvalitetsskala HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL.**
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL er et sygdomsspecifikt spørgeskema udviklet i to versioner henholdsvis til børn/unge (4-16 år) og til voksne (+ 17 år). Det omfatter bl.a. spørgsmål om fysisk helbred, generelt velbefindende, forhold til familie og venner, sport, behandling mv. Patientens score måles på en skala fra 0 (bedst tænkelige helbred) til 100 (værest tænkelige helbred).
- **De generiske livskvalitetsskaler EQ-5D eller SF-36.**
EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions)-spørgeskemaet består af 5 spørgsmål om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdags aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, der giver en samlet index score mellem -0.4 (værest tænkelige helbred) og 1.0 (bedst tænkelige helbred) samt en visuel analog skala (VAS), som patienten scorer fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).
SF-36 (Short Form-36) spørgeskemaet er inddelt i otte skalaer, hvor den ene halvdel samles i en score for generelt fysisk helbred og den anden halvdel i en score for generelt psykisk helbred. Patientens score måles på en skala fra 0 (bedst tænkelige helbred) til 100 (værest tænkelige helbred).

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. For de kliniske spørgsmål vedrørende on-demand behandling og behandling ifm. større kirurgiske indgreb (klinisk spørgsmål 1-3) er livskvalitet vurderet til at være et mindre kritisk effektmål. Det skyldes, at fagudvalget mener, at det ikke er realistisk at forvente, at en evt. forskel i effekt ved at behandle 1-2 blødninger per måned vil påvirke patientens daglige livskvalitet.

Mindre vigtige effektmål

Andre bivirkninger

De hyppigste alvorlige bivirkning i vWD-behandling er tromboemboli og udvikling af antistoffer, som fagudvalget har valgt at vurdere særskilt som kritiske effektmål. For behandling med vWf er bivirkninger såsom overfølsomhed og udslæt almindelige men sjældent alvorlige, hvorfor fagudvalget vurderer disse bivirkninger som et mindre vigtigt effektmål.

5 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Fagudvalget vil forholde sig til, om patienter i profylakse eller on-demand behandling kan skifte til et billigere lægemiddel efter udbud, herunder om det opvejer det besvær for patient og sygehus, som er forbundet med skift på ikke-lægefaglig indikation.

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 anbefalingerne være baseret på fagudvalgets vurdering af god klinisk praksis.

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget. Fagudvalget vil også for hvert lægemiddel foretage en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, 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 og samlede rumfang)
- Medfølgende utensilier (spritswap, kanyler og plaster).

6 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

6.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der søges 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)
- Kunnskapssenteret/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 10 år tilbage (fra 2008 og frem).

6.2 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.

Lægemidlernes 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. Søgning efter patientpræferencer og -værdier udføres ved anvendelse af et valideret søgefilter.

Der søges først efter systematiske oversigtsartikler 10 år tilbage (fra 2008 og frem). Ifald de kan besvare PICO-spørgsmålet og er af tilstrækkelig kvalitet, søges efterfølgende efter nyere primærlitteratur. Alternativt søges i stedet efter primærstudier min. til og med 1995 som nedre datogrænse for litteratursøgningen. Endvidere konsulteres EPAR'erne.

6.3 Udvalgelse 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.

7 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 evidenskvalitet vurderes vha. GRADE. Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer.

8 Databehandling og analyse

Da der ikke foreligger randomiserede eller kontrollerede studier af vWD-præparater, 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.

9 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.

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
<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
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>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Finder det ikke længere relevant at have en kandidat i fagudvalget</i>	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Peter Kampmann Overlæge, lægefaglig teamleder	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
To patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

10 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. 2016.
2. Danmarks Bløderforening. Von Willebrand sygdom [Internet]. [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://www.bloderforeningen.dk/blodersygdom/von-Willebrand-sygdom>
3. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili. 2016. Nordic Hemophilia Council guideline working group.
4. Batty P, Chen YH, Bowles L, Hart DP, Platton S, Pasi KJ. Safety and efficacy of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®): A single centre experience. *Haemophilia*. 2014;20(6):846–53.
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.