

Medicinrådets protokol
for vurdering af
andexanet alfa til
patienter som modtager
direkte faktor Xa-
hæmmer og har
livstruende eller
ukontrolleret blødning

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

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

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	2. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	7. januar 2020
Dokumentnummer	68234
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

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 7. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Det nye lægemiddel	7
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Valg af effektmål	8
5.3	Kritiske effektmål	9
5.3.1	Dødelighed	9
5.3.2	Komplikationer – funktionsnedsættelse (kun for patienter med intrakranielle blødninger)	9
5.3.3	Bivirkningsprofil og sikkerhedsaspekter	10
5.4	Vigtigt effektmål	10
5.4.1	Hæmostasekontrol (kun for patienter uden intrakranielle blødninger)	10
5.4.2	Livskvalitet	11
6	Litteratursøgning	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Bilag 1 – Søgeprotokol	18
12	Versionslog	20

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Ondexxya®
Generisk navn	Andexanet alfa
Firma	Portola Netherlands B.V.
ATC-kode	V03AB38
Virkningsmekanisme	Rekombinant modificeret variant af human faktor Xa, som kompetitivt kan binde faktor Xa-hæmmere, men ikke omdanne protrombin til trombin ligesom naturlig faktor Xa. Ophæver derved den antikoagulante virkning af faktor Xa-hæmmerne apixaban og rivaroxaban.
Administration/dosis	Leveres i hætteglas i pulverform der skal opløses i infusionsvæske. Dosis afhænger af dosering af faktor Xa-hæmmer.
EMA-indikation	Til voksne patienter der behandles med en direkte faktor Xa (FXa)-inhibitor (apixaban eller rivaroxaban), når der er behov for revertering af antikoagulation på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning. Lægemidlet har en betinget EMA-godkendelse, og ansøger er blevet pålagt at udføre et randomiseret fase 3-studie overfor nuværende standardbehandling.

2 Forkortelser

AK-behandling: Antikoagulationsbehandling

CI: Konfidensinterval

DOAK: Direkte orale antikoagulantia

EMA: *European Medicines Agency*

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HR: *Hazard ratio*

ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*

OR: *Odds ratio*

PKK: Protrombinkomplekxkoncentrat

RR: Relativ risiko

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af andexanet alfa som mulig standardbehandling til voksne patienter, der behandles med en direkte faktor Xa (FXa)-inhibitor (apixaban eller rivaroxaban), når der er behov for revertering af antikoagulation på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) 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 andexanet alfa, modtaget den 25. oktober 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af andexanet alfa sammenlignet med dansk standardbehandling (jf. afsnit 4.1). Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem andexanet alfa og protrombinkomplekskoncentrat (PKK) på basis 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

Blodets evne til at størkne, koagulation, er en nøje reguleret proces, som aktiveres ved vævsskader. Blodkoagulationen er kompleks og består af en kaskade af reaktioner, der aktiveres for at stoppe blødninger. Koagulationssystemet består både af en cellulærkomponent (blodplader) og en proteinkomponent (koagulationsfaktorer). I tillæg til koagulationsfaktorerne er der ligeledes en række proteiner, der fungerer regulerende for koagulationen. Normalt er der en balance mellem disse processer, som forhindrer omfattende blødninger eller uønsket koagulation. Ved ubalance i systemet vil man enten få en blødningstendens, så man bløder lettere, og blødningerne standser ikke så hurtigt som normalt, eller man kan få en øget risiko for blodpropper.

Antikoagulationsbehandling (AK-behandling) gives til patienter med en øget risiko for at danne blodpropper, f.eks.: 1) ved forebyggelse af slagtilfælde hos patienter med atrieflimmer; 2) ved behandling og sekundær forebyggelse af blodpropper eller; 3) ved forebyggelse af blodpropper for patienter der skal have lavet et ortopædkirurgisk indgreb [1]. De forskellige AK-behandlinger adskiller sig ved, hvor de indvirker på koagulationskaskaden for at modvirke, at patienten danner blodpropper. AK-behandling giver en øget blødningstendens, herunder en øget risiko for morbiditet og mortalitet som følge af alvorlige blødninger. Blødninger kan være alvorlige, hvis patienten mister meget blod, eller hvis blødningen opstår et kritisk sted, f.eks. i kraniet eller øjet.

Oral AK-behandling kan bestå af enten et direkte oralt antikoagulantium (DOAK) eller en vitamin K-antagonist (VKA-behandling). Risikoen for en alvorlig blødning varierer mellem forskellige AK-behandlinger. Generelt rapporterer studier lavere blødningsfrekvens, og særligt en reduktion i intrakranielle blødninger, ved DOAK-behandling end ved VKA-behandling [2]. På baggrund af at DOAK-behandling har vundet stort indpas, er DOAK-associerede blødninger dog en voksende problematik.

Randomiserede undersøgelser og observationelle studier har fundet, at alvorlige blødninger sker i 2-3,5 % af alle patienter pr. år behandlet med DOAK. Risikoen for intrakranielle blødninger anslås til ca. 0,3-0,5 % pr. patientår [3,4]. Gastrointestinale blødninger udgør op til 56 %, og intrakranielle blødninger udgør en mindre andel, ca. 8-16 %, af de alvorlige blødninger hos patienter i DOAK-behandling [1].

Patienter i AK-behandling, der får en alvorlig blødning, har en stærkt øget dødelighed og risiko for trombose. Patienter med atrieflimren i behandling med DOAK, der får en alvorlig blødning, har en dødelighed på mellem 15-20 % indenfor 30 dage, og dødeligheden er op til ca. 50 % for patienter med intrakranielle

blødninger [1]. Den høje dødelighed skyldes patienternes underliggende sygdom, selve blødningen og den øgede risiko for blodpropper ved seponering af AK-behandlingen.

Andexanet alfa er rettet mod revertering af en undergruppe af DOAK, kaldet direkte faktor Xa-hæmmere (FXa-hæmmer), herunder specifikt de to mest anvendte DOAKs i Danmark, rivaroxaban og apixaban. Fagudvalget anslår, at ca. 80.000 patienter er i behandling med rivaroxaban og apixaban. Under antagelse af en hændelsesrate for alvorlige blødninger på 2-3,5 % vil 1.600-2.800 patienter årligt få alvorlig direkte FXa-hæmmerassocieret blødning. Heraf vil kun en lille andel have livstruende eller ukontrollerede blødninger og dermed være kandidater til akut reverteringsbehandling. Fagudvalget anslår, at dette gælder for 10 %, svarende til 160-280 patienter årligt. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at dette estimat er forbundet med nogen usikkerhed, særligt da estimatet forudsætter, at anvendelsen af andexanet alfa udelukkende forbeholdes til den godkendte indikation. Fagudvalget ser risiko for indikationsskred ved behandlingen og vil derfor også kommentere på dette i sin vurderingsrapport (jf. afsnit 8, Andre overvejelser).

4.1 Nuværende behandling

Behandling af alvorlig blødning indsættes tidligst muligt og retter sig mod at stoppe blødningen med symptomatisk behandling, samtidig med at kirurgisk kontrol af blødningen søges sikret. Derudover overvejes revertering af pågående AK-behandling ud fra en individuel vurdering af fordele/risici relateret til blødningens karakter og til indikationen for lægemidlet, idet revertering fjerner den beskyttende antikoagulerende effekt, og derved øges risikoen for blodpropper.

Revertering af AK-behandling kan være specifik eller uspecifik. Til specifik revertering kan anvendes en antidot til direkte neutraliserende effekt af AK-behandlingen, hvis en sådan er tilgængelig. Til uspecifik revertering kan anvendes prohæmostatika (f.eks. tilførsel af koagulationsfaktorer) til hel eller delvis normalisering af koagulationen.

Direkte FXa-hæmmere (apixaban, rivaroxaban) har ikke tidligere haft en specifik antidot. Den nuværende behandling af alvorlige blødninger associeret med direkte FXa-hæmmere kan bestå af følgende elementer: Stop behandling med FXa-hæmmer, foretag relevant laboratorieundersøgelse, indled understøttende behandling med blodprodukter, væskebehandling, supplér eventuelt med lægemidler til at hæve blodtrykket, tranexamsyre eller lokal hæmostatika. Ved synlig blødning foretages kirurgisk kontrol af blødning. Denne indsats kaldes herefter samlet ”understøttende behandling”. Derudover overvejes uspecifik revertering af den antitrombotiske behandling ved at give PKK 25-50 IE/kg [5,6].

Indikationen for PKK er: ”behandling af blødning og perioperativ profylakse af blødning ved erhvervet mangel på protrombinkompleks-koagulationsfaktorer, som f.eks. ved mangel forårsaget af behandling med vitamin K-antagonister (*red. VKA-behandling*) eller i tilfælde af overdosering med vitamin K-antagonister, når der kræves en hurtig korrektion af mangeltilstanden” [7].

PKK er primært tiltænkt revertering af VKA-behandlede patienter, hvor dannelsen af protrombinkompleks-koagulationsfaktorer er hæmmet. Hos patienter behandlet med direkte FXa-hæmmer opstår der en erhvervet funktionel mangel på koagulationsfaktoren Xa (protrombinkompleks-koagulationsfaktor), fordi faktor Xa bindes af FXa-hæmmerne. Dermed vurderer fagudvalget også, at anvendelse af PKK til patienter behandlet med FXa-hæmmere falder indenfor indikationen. Det er vist, at tilførslen af PKK kan genetablere koagulationen, målt ved at trombindannelsen normaliseres efter indgivelsen af PKK [8]. Anvendelse af PKK ved direkte FXa-hæmmerassocierede blødninger betragtes derfor farmakologisk velbegrundet. Ansøger har tilkendegivet, at de mener, at PKK-behandling er en off-label-behandling, men med ovenstående argumenter mener fagudvalget, at PKK udgør standardbehandlingen i Danmark, og at anvendelse af PKK til FXa-hæmmerassocierede blødninger falder indenfor den godkendte indikationen.

4.2 Det nye lægemiddel

Andexanet alfa er indiceret til voksne patienter, der behandles med en direkte FXa-hæmmer (apixaban eller rivaroxaban), når der er behov for revertering af antikoagulation på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning. Andexanet alfa er en rekombinant modificeret variant af human faktor Xa, som kompetitivt kan binde faktor Xa-hæmmere og dermed ophæve virkningen af direkte FXa-hæmmere. Andexanet alfa er derudover modificeret således, at lægemidlet ikke – ligesom naturlig FXa – kan omdanne protrombin til trombin, da dette ville medføre en stærk protrombotisk effekt. Derudover kan andexanet alfa binde til tissue factor pathway inhibitor (TFPI), hvis funktion er at hæmme de tidlige stadier af koagulationen. Interaktionen mellem andexanet alfa og TFPI samt den kliniske betydning heraf er ufuldstændigt karakteriseret [9]. Det er derfor uklart, om interaktionen mellem andexanet alfa og TFPI kan medvirke til en uønsket protrombotisk effekt (se afsnit 8, Andre overvejelser) [9].

Andexanet alfa kan gives i tillæg til den understøttende behandling, jf. afsnit 4.1, efter et doseringsprogram, der afhænger af dosering af FXa-hæmmeren samt tid siden sidste dosering. Ud fra dette bestemmes det, om patienten skal have behandling med en lav eller høj dosis af andexanet alfa. Andexanet alfa gives som en intravenøs bolusinfusion af ca. 30 mg/min. over 15 minutter (lav dosis) eller 30 minutter (høj dosis) efterfulgt af kontinuert infusion af 4 mg/min. (lav dosis) eller 8 mg/min. (høj dosis) i 2 timer. Hvis dosis af direkte FXa-hæmmer er ukendt, og tid siden sidste dosis er ukendt, gives der som udgangspunkt en høj dosis andexanet alfa. Fagudvalget vurderer, at over halvdelen af patienterne vil blive behandlet med højdosis andexanet alfa, da det i den akutte situation vil gælde, at enten dosis af FXa-hæmmer eller tid siden sidste dosis vil være ukendt.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af andexanet alfa sammenlignet med protrombinkomplekskoncentrat til patienter, som modtager direkte faktor Xa-hæmmer og har livstruende eller ukontrolleret blødning?

Population

Patienter som modtager direkte FXa-hæmmer (apixaban og rivaroxaban) og har livstruende eller ukontrolleret blødning.

Intervention

Andexanet alfa i.v. givet i henhold til doseringsprogram med lav dosis eller høj dosis, baseret på dosis af apixaban eller rivaroxaban, samt hvor længe siden sidste dosis blev taget, jf. afsnit 4.2.

Herudover kan foretages understøttende behandling situationsbestemt.

Komparator

Protrombinkomplekskoncentrat (PKK) 25-50 IE/kg, jf. afsnit 4.1.

Herudover kan foretages understøttende behandling situationsbestemt.

Effektmål

Se tabel 1 for effektmål.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

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 (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Dødelighed	Kritisk	Dødelighed	Andel patienter der dør indenfor 30 dage	2 %-point	1 %-point
Komplikationer - funktionsnedsættelse (kun patienter med intrakranielle blødninger)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i ændring målt på modificeret Rankinskala (MRS) fra baseline til efter 30 dage	4 %-point	2 %-point
Hæmostasekontrol (kun for patienter uden intrakranielle blødninger)	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der opnår effektiv hæmostase indenfor 48 timer, jf. ISTH-kriterier	5 %-point	2,5 %-point
Bivirkningsprofil og sikkerhedsaspekter	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der får en tromboembolisk hændelse indenfor 30 dage	Ikke relevant, se nedenstående	-
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil og sikkerhedsaspekter	-	-
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i ændring i EQ-5D index score	≥ 0,10 i index score	-

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor

metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinerådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinerådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne rapporterer en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinerådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

5.3 Kritiske effektmål

5.3.1 Dødelighed

Dødelighed efter 30 dage

Det primære formål med behandling af ukontrollerede og livstruende blødninger er at forhindre, at patienten dør af blødningen. Dødelighed defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Til trods for behandling med understøttende behandling har patienter med ukontrollerede og livstruende blødninger en meget høj dødelig, der er opgjort til mellem 15-20 % for patienter med atrieflimren og er i behandling med direkte FXa-hæmmer og op til ca. 50 % for patienter med alvorlige intrakranielle blødninger [1,10]. Fagudvalget fastsætter på denne baggrund den mindste klinisk relevant forskel til 2 %-point.

5.3.2 Komplikationer – funktionsnedsættelse (kun for patienter med intrakranielle blødninger)

Modificeret Rankinskala efter 30 dage

Fagudvalget ønsker at anvende modificeret Rankinskala (MRS) med henblik på at belyse, hvordan patienter med intrakranielle blødninger klarer sig efter hændelsen. Det vurderes særligt vigtigt med henblik på at vurdere, hvorvidt de patienter, der overlever intrakranielle blødninger, opnår et acceptabelt eller forbedret funktionsniveau efter deres rehabiliteringsforløb. Fagudvalget ønsker derfor effektmålet opgjort samlet for alle patienter med intrakranielle blødninger samt selvstændigt kun for de patienter, der overlever deres blødning.

MRS er det mest anvendte kliniske effektmål i kliniske forsøg med patienter, der har lidt neurologisk skade [11]. MRS måler graden af funktionsnedsættelse samt evnen til at udføre daglige aktiviteter for patienter, der har lidt en neurologisk skade. MRS går fra: 0 (ingen symptomer), 1 (ingen signifikant funktionsnedsættelse), 2 (svag funktionsnedsættelse), 3 (moderat funktionsnedsættelse), 4 (moderat til svær funktionsnedsættelse), 5 (svær funktionsnedsættelse) til 6 (død). Nytteværdien af at gå fra én score til den næste er ikke ens, da der er tale om meget forskellige funktionsniveauer, hvorfor det er vanskeligt at definere en gennemsnitlig ændring, der er klinisk relevant på tværs af skalaen. En opgørelse af patienter med intrakranielle blødninger i AK-behandling fandt, at 36 % af alle og 62 % af de overlevende havde en $MRS \leq 2$ ved udskrivelse [12].

Der er ikke en standarddefinition for afgrænsningen af, hvad der er en god eller dårlig score på MRS for patienter med intrakranielle blødninger. Fagudvalget ønsker at belyse effektmålet som andelen af patienter, der opnår et ”godt helbredsstadie”, hvilket anses som en MRS-score på mellem 0 og 2. Øvrige scores mellem 3 og 6 betragtes som ”uønskede helbredsstadier”. Effektmålet ønskes målt 30 dage fra randomisering eller opstart af behandling. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes af fagudvalget til 4 %-point.

5.3.3 Bivirkningsprofil og sikkerhedsaspekter

Fagudvalget lægger vægt på, at der er tale om behandling af en akut livstruende tilstand. Derfor er det også begrænset, hvilke bivirkninger der tillægges vægt i den akutte livstruende situation. Det vurderes dog, at det er nødvendigt at vurdere, hvorvidt der er balance mellem behandlingseffekten (hæmostasekontrol) og den øgede risiko for tromboemboliske hændelser, da denne balance, eller forskydning i balance, mere direkte kan relateres til lægemidlets potentielle effekt.

Tromboemboliske hændelser

Patienter med alvorlige blødninger vil grundet deres underliggende sygdom og reverteringsbehandling, der fjerner den beskyttende antitrombotiske effekt, have en øget risiko for tromboemboliske hændelser. Hos patienter behandlet med PKK er hændelsesraten for tromboemboliske hændelser lav og er rapporteret til ca. 3 % i 5 observationelle studier med 30 dages opfølgningstid [8]. Effektmålet er medtaget, fordi fagudvalget ønsker at sikre sig, at der ikke er tegn på øget risiko for tromboemboliske hændelser.

Det er især andexanet alfas mulige interaktion med TFPI, der begrundet fagudvalgets fokus på tegn på protrombotisk effekt [9]. Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger bidrager med en uddybende liste over tromboemboliske hændelser, f.eks. type, placering, dødelighed og gennemsnitlig tid fra opstart af behandling med andexanet alfa/PKK til eventuelle hændelser indtræffer. Fagudvalget ønsker derudover at opgøre effektmålet som forskel i andel patienter, der oplever en tromboembolisk hændelse indenfor 30 dage. Som supplerende oplysning ønsker fagudvalget information om, hvornår og hvor mange af patienterne der genopstarter AK-behandlingen, efter blødningen er stoppet. Dette skal belyse, hvorvidt eventuelle forskelle i tromboemboliske hændelser skyldes forskel i AK-behandlingen eller er lægemiddelrelateret. Fagudvalget forventer som udgangspunkt ikke, at det vil være muligt at detektere nogen forskel mellem grupperne på baggrund af den lave hændelsesrate og studiernes størrelse, hvorfor der ikke defineres en mindste klinisk relevant forskel. Effektmålet vil blive beskrevet narrativt ved at se på al relevant information omkring tromboemboliske hændelser.

Kvalitativ gennemgang

Fagudvalget ønsker at foretage en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne med udgangspunkt i SAE-lister fra studier med henblik på at vurdere, om der er forskel i bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. Den kvalitative gennemgang af hændelserne vil ligeledes belyse, hvorvidt en eventuel forskel mellem behandlingerne i andel af patienter, der oplever alvorlige hændelser, skyldes klinisk betydende hændelser. Fagudvalget vil inddrage produktresuméerne og EPAR i det omfang, det er nødvendigt.

Den kvalitative gennemgang vil indgå som en overvejelse i den samlede vurdering af lægemidlets værdi.

5.4 Vigtigt effektmål

5.4.1 Hæmostasekontrol (kun for patienter uden intrakranielle blødninger)

Effektmålet skal afdække den hæmostatiske effekt af lægemidlet (farmakologiske effekt). Der findes et bredt spektrum af definitioner for hæmostasekontrol, hvilket medfører, at studier opgør denne parameter på forskellig vis. Den store diversitet vanskeliggør sammenligninger på tværs af studier. Nogle måder at opgøre hæmostasekontrol på anses som tvivlsomt korreleret med kliniske effektmål. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) har lavet en ny standardisering med stringente kriterier i forhold til at opnå konsensus omkring bedømmelse af, hvorvidt hæmostasekontrol er opnået og anses som den bedste måde at opgøre hæmostasekontrol på [13]. For at opnå en utvetydig konklusion er ISTH-kriterierne binære;

enten opnås effektiv eller ineffektiv hæmostasekontrol vurderet efter 48 timer. ISTH har opstillet forskellige bedømmelseskriterier for hæmostasekontrol, der afhænger af blødningstype, f.eks. muskuloskeletale blødninger.

Det er uklart, i hvilken grad hæmostasekontrol (bestemt ud fra ISTH) korrelerer med kliniske effektmål som dødelighed og funktionsniveau. For patienter behandlet med PKK opnås hæmostasekontrol, jf. ISTH-kriterier, for ca. 70 % af patienterne [8]. Det forventes, at der vil være nogen diskrepans mellem at opnå effektiv hæmostase og de kliniske relevante effektmål. Som eksempel får patienter med intrakranielle blødninger ofte vedvarende neurologiske skader og funktionsnedsættelse, og dette undgås ikke nødvendigvis ved hæmostasekontrol, da skaden allerede er sket, og det i høj grad er blødningens lokation, der er bestemmende for patientens prognose. Fagudvalget finder derfor, at effektmålet er mindre værdifuldt i forhold til patienter med intrakranielle blødninger. Derimod vil der formentligt være en bedre korrelation for effektmålet hæmostasekontrol og de kliniske relevante hændelser for patienter, der f.eks. har gastro-intestinale blødninger, hvor patienter enten overlever blødningen og sjældent får komplikationer, eller blødningen ikke kan stoppes, og patienten derfor dør.

Fagudvalget finder effektmålet vigtigt for vurderingen ved andre blødninger end intrakranielle blødninger. Fagudvalget finder, at effektmålet kan bidrage med relevant information, der ikke opfanges af de øvrige effektmål hos disse patienter. Fagudvalget finder hæmostasekontrol interessant, da manglende hæmostasekontrol leder til mere understøttende behandling, herunder et større forbrug af blodproduktioner og længere indlæggelse (og er således at opfatte som et surrogat effektmål for sygeligheden i efterforløbet af blødning). Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger opgør effektmålet som forskel i andel patienter, der opnår effektiv hæmostasekontrol, jf. ISTH-kriterierne, og den mindste kliniske relevante forskel fastsættes af fagudvalget til 5 %-point.

5.4.2 Livskvalitet

Da der er tale om en akut livstruende situation, vurderes det ikke hensigtsmæssigt eller muligt at vurdere livskvalitet i det akutte forløb. For en væsentlig andel af patienterne kan deres blødninger dog give langsigtede komplikationer og funktionsnedsættelse, der kan have indflydelse på livskvaliteten. Det vurderes derfor vigtigt at vurdere, hvordan de patienter, der overlever, oplever deres livskvalitet efter udskrivning fra hospitalet.

EQ-5D-spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). EQ-5D index scoren går fra 0-1, hvor 1 er det bedst tænkelige helbred. Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er rapporteret på tværs af adskillige studier og forskellige sygdomme. For patienter med apopleksi er den rapporteret til 0,1 i EQ-5D index score [14]. Da en stor del af studiepopulationen forventes at være patienter med intrakranielle blødninger, læner fagudvalget sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,1$ i EQ-5D index score som en klinisk relevant forskel. Fagudvalget vurderer, at effektmålet *livskvalitet* skal opgøres på dag 30 og 180 ift. udskrivning fra hospital.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor andexanet alfa er sammenlignet direkte med komparator, jf. afsnit 5.1.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af andexanet alfa og komparator.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af andexanet alfa og komparator. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler 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.

Eksklusionskriterier: Kliniske studier med andre populationer end de valgte samt studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes

7 Databehandling og 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 (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis de primære komparative analyser ikke 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 tilgængelig 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 (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige 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 (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 %-point).

Hvis der er mere end ét 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 (SMD). Den estimerede SMD vil blive 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 syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker en redegørelse fra ansøger vedrørende den mulige protrombotiske effekt af andexanet alfa. Ansøger bedes med udgangspunkt i præklinisk samt klinisk data belyse karakteren af andexanet alfas interaktion med TFPI og relatere det til, hvorvidt der er observeret hændelser i studierne, der kan indikere en protrombotisk effekt.

Ansøger bedes kommentere på, hvilke overvejelser der ligger bag, at ANNEXA-4-studiet primært rekrutterede patienter med intrakranielle blødninger. Herunder årsag til ændring af protokollen under studiet, således at studiet blev beriget med disse patienter samt årsagen til, at det igangværende prospektive randomiserede open-label-forsøg (NCT03661528) kun rekrutterer patienter med intrakranielle blødninger. Herudover bedes ansøger redegøre for sine eksklusions- og inklusionskriterier med fokus på, hvorvidt der er patienter omfattet af indikationen af lægemidlet, som ikke er undersøgt i studierne.

Fagudvalget ønsker effektestimater for effektmålet dødelighed for intrakranielle blødninger samt andre typer af blødninger opgjort separat for at vurdere, hvorvidt der er heterogenitet i effekten af andexanet alfa.

Fagudvalget ønsker en redegørelse for virkningsvarigheden, herunder behovet for yderligere understøttende behandling ved brug af andexanet alfa.

Fagudvalget er opmærksomt på, at der er stor sandsynlighed for indikationsskred, hvis andexanet alfa anbefales. Fagudvalget vil derfor i vurderingsrapporten kort opsummere, hvilke muligheder der er for indikationsskred samt eventuelle opmærksomhedspunkter.

Fagudvalget ønsker et estimat af præparationstiden for andexanet alfa for at belyse eventuelt lavpraktiske problemer, der kan opstå i den akutte situation.

9 Referencer

1. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care*. 2017;23:67–80.
2. Wolfe Z, Khan SU, Nasir F, Raghu Subramanian C, Lash B. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* [internet]. 2018;16(7):1296–306. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723935>
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [internet]. 2011;365(11):981–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21870978>
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* [internet]. 2011;365(10):883–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830957>
5. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* [internet]. 2016;24(1):6–46. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714677>
6. Hoffman M, Goldstein JN, Levy JH. The impact of prothrombin complex concentrates when treating DOAC-associated bleeding: a review. *Int J Emerg Med* [internet]. 2018;11(1):55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31179943>
7. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Octaplex, pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning 500 IE. 2017.
8. Piran S, Khatib R, Schulman S, Majeed A, Holbrook A, Witt DM, et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* [internet]. 2019;3(2):158–67. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658963>
9. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). Ondexxya (andexanet alfa): EPAR - public assessment report [internet]. 2019. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contactTelephone+31
10. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in at. *Stroke* [internet]. 2014;45(5):1304–12. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743444>
11. Chaisinanunkul N, Adeoye O, Lewis RJ, Grotta JC, Broderick J, Jovin TG, et al. Adopting a Patient-Centered Approach to Primary Outcome Analysis of Acute Stroke Trials Using a Utility-Weighted Modified Rankin Scale. *Stroke* [internet]. 2015;46(8):2238–43. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138130>
12. Lopes RD, Guimarães PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood* [internet]. 2017;129(22):2980–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28356246>
13. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, Beyer-Westendorf J, Schulman S, Meijer K, et al. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* [internet]. 2016;14(1):211–4. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391431>

14. Chen P, Lin K-C, Liing R-J, Wu C-Y, Chen C-L, Chang K-C. Validity, responsiveness, and minimal clinically important difference of EQ-5D-5L in stroke patients undergoing rehabilitation. *Qual Life Res* [internet]. 2016;25(6):1585–96. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714699>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandling og forebyggelse af venøse blodpropper hos kræftpatienter

Formand	Indstillet af
Pernille Just Vinholt Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Lennart Friis-Hansen Overlæge	Region Syddanmark
Jytte Jensen Overlæge	Region Sjælland
Jesper Kærgaard Overlæge	Region Hovedstaden
Christina Ruhlmann Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Maja Hellfritsch Poulsen 1. reservelæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eva Leinø Overlæge	Dansk Hæmatologisk Selskab
Dorte Gijsbrechts Husum Overlæge, ph.d.	Dansk Cardiologisk Selskab
Anne-Mette Hvas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Morten Schnack Rasmussen Overlæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Gillian Dianna Godette Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Merete Schmiegelow Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Thomas Linemann (projekt- og metodeansvarlig) Snezana Djurusic (projektdeltager)

Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator)
Jan-Odgaard Jensen (biostatistiker)
Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)
Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Bilag 1 – Søgeprotokol

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#	Søgetermer	Kommentar
1	apixaban[Supplementary Concept]	Søgetermer for DOACs/NOACs
2	apixaban[Title/Abstract] OR Eliquis*[Title/Abstract] OR BMS-562247[Title/Abstract]	
3	Rivaroxaban[MeSH Terms]	
4	rivaroxaban[Title/Abstract] OR Xarelto*[Title/Abstract] OR BAY 59-7939[Title/Abstract]	
5	edoxaban[Supplementary Concept]	
6	edoxaban[Title/Abstract] OR Savaysa*[Title/Abstract] OR DU-176[Title/Abstract]	
7	Factor Xa Inhibitors[MeSH Terms]	
8	factor Xa inhibitor*[Title/Abstract] OR factor 10a inhibitor*[Title/Abstract] OR oral factor Xa[Title/Abstract]	
9	DOAC*[Title/Abstract] OR direct oral anticoagulant*[Title/Abstract] OR directly acting oral anticoagulant*[Title/Abstract]	
10	NOAC*[Title/Abstract] OR novel oral anticoagulant*[Title/Abstract] OR new oral anticoagulant*[Title/Abstract] OR non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*[Title/Abstract]	
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	
12	PRT064445[Supplemental Concept]	Søgetermer for interventioner
13	andexanet[Title/Abstract] OR Andexxa*[Title/Abstract] OR Ondexxya*[Title/Abstract] OR PRT4445[Title/Abstract] OR PRT064445[Title/Abstract] OR r-antidote[Title/Abstract]	
14	factor IX, factor VII, factor X, prothrombin drug combination[Supplementary Concept]	
15	prothrombin complex concentrates[Supplementary Concept]	
16	PCC*[Title/Abstract] OR prothrombin complex*[Title/Abstract] OR prothrombin concentrate*[Title/Abstract] OR factor IX complex*[Title/Abstract] OR FIX complex*[Title/Abstract]	
17	Autoplex-T*[Title/Abstract] OR Beriplex*[Title/Abstract] OR Kcentra*[Title/Abstract] OR Konyne*[Title/Abstract] OR Octaplex*[Title/Abstract] OR PPSB*[Title/Abstract] OR Proplex*[Title/Abstract] OR Prothrombinex*[Title/Abstract] OR Prothromplex*[Title/Abstract]	
18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	
19	#11 AND #18	Kombination af DOACs/NOACs og interventioner
20	case report[Title] OR review[Title] OR meta-analysis[Title]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
21	Case Reports[Publication Type] OR Comment[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Guideline[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR News[Publication Type] OR Review[Publication Type] OR Systematic Review[Publication Type] OR Meta-Analysis[Publication Type]	
22	#19 NOT (#20 OR #21)	
23	English[Language]	Afgrensning på sprog. Linje 24 = endeligt resultat
24	#22 AND #23	

CENTRAL: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar
1	(apixaban OR Eliquis* OR "BMS 562247"):ti,ab,kw	Søgetermer for DOACs/NOACs
2	(rivaroxaban OR Xarelto* OR "BAY 59 7939"):ti,ab,kw	
3	(edoxaban OR Savaysa* OR "DU-176"):ti,ab,kw	
4	[mh "Factor Xa Inhibitors"] OR "blood clotting factor 10a inhibitor":kw	
5	((("factor Xa" OR "factor 10a") NEAR/1 (inhibitor? OR oral)):ti,ab	
6	(DOAC* OR direct NEXT oral NEXT anticoagulant* OR directly NEXT acting NEXT oral NEXT anticoagulant*):ti,ab	
7	(NOAC* OR novel NEXT oral NEXT anticoagulant* OR new NEXT oral NEXT anticoagulant* OR "non vitamin K antagonist oral" NEXT anticoagulant*):ti,ab	
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	
9	(PRT4445 OR PRT064445 OR andexanet OR Andexxa* OR Ondexxya* OR r-antidote):ti,ab,kw	Søgetermer for interventioner
10	(PCC* OR prothrombin NEXT complex* OR prothrombin NEXT concentrate* OR "factor IX" NEXT complex* OR FIX NEXT complex*):ti,ab,kw	
11	(Autoplex-T* OR Beriplex* OR Kcentra* OR Konyne* OR Octaplex* OR PPSB* OR Proplex* OR Prothrombinex* OR Prothromplex*):ti,ab	
12	#9 OR #10 OR #11	
13	#8 AND #12	Kombination af DOACs/NOACs og interventioner
14	("conference abstract" OR review OR meta-analysis):pt	Eksklusion af irrelevante publikationstyper. Linje 18 = endeligt resultat (afgræns til Trials)
15	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	
16	NCT*:au	
17	#14 OR #15 OR #16	
18	#13 NOT #17	

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	7. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.