

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning for hæmofili B

Terapiområde	Hæmofili B
Godkendelsesdato	15. marts 2018
Offentliggørelsesdato	19. marts 2018
Dokumentnummer	16509
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se s. 13	

Indhold

1	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Hæmofili B	4
2.2	Behandling af hæmofili B	4
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Er der klinisk betydnende forskelle mellem rFIX-produkter til profylaktisk behandling af PTP?.....	5
3.2	Er der risiko ved skift fra et rFIX-produkt til et andet rFIX-produkt til profylaktisk behandling af PTP?	6
3.3	Kan der opnås samme hæmostatiske effekt med færre doser rFIX med forlænget halveringstid ift. standard rFIX?.....	6
3.4	Valg af effektmål.....	6
4	Øvrige forhold.....	10
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	11
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer	11
5.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	11
6	Kvalitetsvurdering.....	12
7	Databehandling og analyse	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13
9	Referencer	14

Forkortelser

ABR:	<i>Annual Bleeding Rate</i> , dvs. antal blødninger registreret i studieperioden omregnet til per år
CI:	95 % Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FIX:	Koagulationsfaktor IX
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
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 FIX præparater
PUP:	<i>Previously untreated patients</i> , dvs. tidligere ubehandlede patienter. I praksis er tidligere ubehandlede patienter med hæmofili oftest små børn
rFIX:	Rekombinant fremstillet FIX
SD:	Standardafvigelse

1 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning

Formålet med denne fælles regionale behandlingsvejledning er at opnå national konsensus om anvendelsen af lægemidler til behandling af hæmofili B.

De kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål (outcomes), som lægemidlernes virkning skal vurderes på.

Denne behandlingsvejledning for hæmofili B udgør en selvstændig del i den samlede udarbejdelse af fælles regionale behandlingsvejledninger for hæmofili A, hæmofili B og von Willebrand.

2 Baggrund

2.1 Hæmofili B

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX, som er nødvendig for at standse blødninger. Sygdommen klassificeres i forskellige sværhedsgrader, efter hvor stor faktoraktivitet patienten har. Ved mild (faktor IX aktivitet > 5-40 % af normal) og moderat (faktor IX aktivitet 1-5 %) hæmofili B opstår blødninger primært i forbindelse med traumer og kirurgi. Svær hæmofili B (faktor IX aktivitet < 1 %) giver almindeligvis symptomer fra omkring etårsalderen som følge af spontane led- og muskelblødninger. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger forårsage svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte [1].

Sygdomsprævalensen er 1/30.000 drenge, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. I 2016 var 102 patienter med hæmofili B registreret på landets to behandlingscentre: 29 patienter var i profylaktisk behandling, mens 73 patienter var i on-demand behandling, hvor medicinen tages, når blødningen er opstået [2].

Ved tidligere behandlede patienter (PTP, *previousuly treated patients*) forstås patienter, som tidligere er behandlet med et FIX-præparat i over 50-75 behandlingsdage.

2.2 Behandling af hæmofili B

Behandlingen af hæmofili B omfatter infusion af rekombinant koagulationsfaktor IX (rFIX) profylaktisk eller on-demand, hvor patienten tager faktormedicin ved behov, når der opstår symptomer på en blødning. Patienter med svær hæmofili tilbydes profylaktisk hjemmebehandling på tidspunktet før eller på tidspunktet for den første ledblødning og fortsætter livslangt. Alle hæmofilipatienter er tilknyttet et af de to nationale hæmofilcentre i Århus og København. Der findes i dag fem forskellige rFIX-produkter: nonacog alfa (Benefix) og nonacog gamma (Rixubis), der begge betegnes som standard rFIX samt nonacog beta pegol (Refixia), albutrepenonacog alfa (Idelvion) og eftrenonacog alfa (Alprolix), som er rFIX-produkter med forlænget halveringstid. Benefix er aktuelt det eneste produkt, som er godkendt til tidligere ubehandlede patienter (PUP, *previously untreated patients*). Valg af produkt til denne patientgruppe vil derfor ikke blive vurderet i denne behandlingsvejledning.

Til profylakse hos PTP anbefaler RADS behandlingsvejledning fra 2016 og Lægemiddelrekommandationen fra februar 2018 [2,8] rFIX med forlænget halveringstid, hvor der er lægefaglig indikation for skift. Dette skyldes, at produkterne medfører et højere faktorniveau (dalværdi) og dermed en lavere årlig blødningsrate end ved behandling med standard rFIX, hvilket er relevant hos en patient med gennembrudsblødninger.

Herudover kan produkter med forlænget halveringstid gives med længere doseringsinterval, hvilket kan være en fordel hos patienter med vanskelig veneadgang.

Aktuelt anbefales profylakse med eftrenonacog alfa som førstevalg til minimum 75 % af populationen, der opfylder kriterier for behandlingsskift. For patienter med behov for et højt niveau af faktor IX i blodet (høj dalværdi) foretrækkes behandling med albutrepenonacog alfa [2] eller nonacog beta pegol [8] dog fremfor eftrenonacog alfa. Derudover kan der være individuelle patientforhold, som har betydning for valg af behandlingsprodukt. Behandlingsskift sker aktuelt alene på lægefaglig indikation [2,3].

RADS har ikke forholdt sig til, om patienter, hvor der ikke er lægefaglig indikation for skift, med fordel kan skifte præparat. Der kunne fx være et patientønske om færre doseringer samt et ønske om besparelser på lægemiddeludgifterne ved at skifte til et billigere produkt. De mulige fordele ved et skift skal dog opvejes mod de potentielle ulemper, herunder besvær for patienten samt lægemiddelrelaterede omkostninger i form af ekstra ambulante besøg, blodprøver etc. Endelig må et skift på ikke-lægefaglig indikation *ikke* indebære en risiko for patienten. Behandlingsvejledningen vil derfor forholde sig til dette.

RADS behandlingsvejledningen har ikke forholdt sig til, om rFIX med forlænget halveringstid kan have en fordel hos patienter som er i on-demand behandling. I teorien kunne produkter med forlænget halveringstid have en fordel ved, at nogle blødninger kan behandles med én dosis i stedet for to doser med standard rFIX, hvilket samlet set vil medføre et lavere forbrug af faktorprodukt og mulighed for bedre effekt. Behandlingsvejledningen vil derfor også forholde sig til dette.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Er der klinisk betydnende forskelle mellem rFIX-produkter til profylaktisk behandling af PTP?

Population

Patienter med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et rFIX-præparat (PTP). Herunder en subgruppe af patienter med højere risiko for blødninger og derfor behov for høj dalværdi (faktor IX aktivitet > 5 %).

Det bemærkes, at nonocog beta pegol ikke er godkendt til børn under 12 år, hvorfor lægemidlet, uanset udfaldet af vurderingen, ikke vil blive anbefalet til denne patientgruppe.

Interventioner

Standard rFIX

- nonacog alfa (Benefix)
- nonacog gamma (Rixubis)

rFIX med forlænget halveringstid

- eftrenonacog alfa (Alprolix)
- albutrepenonacog alfa (Idelvion)
- nonacog beta pegol (Refixia)

Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Er der risiko ved skift fra et rFIX-produkt til et andet rFIX-produkt til profylaktisk behandling af PTP?

Population

Patienter med hæmofili B, der tidligere er behandlet profylaktisk med et rFIX-præparat (PTP). Herunder en subgruppe af patienter med højere risiko for blødninger og derfor behov for høj dalværdi (faktor IX aktivitet > 5 %).

Det bemærkes, at nonacog beta pegol ikke er godkendt til børn under 12 år, hvorfor lægemidlet, uanset udfaldet af vurderingen, ikke vil blive anbefalet til denne patientgruppe.

Interventioner

Skift af rFIX.

Komparator

Fortsat behandling med samme rFIX.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.3 Kan der opnås samme hæmostatiske effekt med færre doser rFIX med forlænget halveringstid ift. standard rFIX?

Population

Patienter med hæmofili B, der behandles on-demand med et rFIX præparat (PTP).

Interventioner

On-demand behandling med rFIX med forlænget halveringstid.

Komparator

On-demand behandling med standard rFIX.

Effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål.

3.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål for de kliniske spørgsmål 3.1 og 3.2, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål vurderes både absolutte og relative værdier.

Tabel 1

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel
For den totale population			
Blødningsrate (median antal blødninger per år, ABR)	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	3 blødninger per år per patient
Inhibitor	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	2 hændelser per år per 100 patienter
Anafylaksi	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	2 hændelser per år per 100 patienter
Tromboemboli	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	2 hændelser per år per 100 patienter
Livskvalitet	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	0.5 SD inden for samme skala
For subpopulationen med behov for højere dalværdi			
Dalværdi (trough value)	Vigtig	<i>Surrogat mål for ABR. Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	95 % CI nedre grænse for gennemsnitlige dalværdi skal være over 5 % (0,05 KIE/L) #
# Her er der ikke tale om en forskel, men at lægemidlet opnår en tærskelværdi			

Tabel 2 summerer de valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.3, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål vurderes både absolutte og relative værdier.

Tabel 2

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskel
For den totale population			
Antal standarddoser til hæmostase	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	1 dosis
Inhibitor	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	2 hændelser per år per 100 patienter
Anafylaksi	Kritisk	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	2 hændelser per år per 100 patienter
Tromboemboli	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	2 hændelser per år per 100 patienter

Tidshorisont for begge tabeller

For alle effektmål ønskes sammenligning af data med længst mulig opfølgningstid. Der vil blive gjort forsøg på at opgøre sammenlignelige opfølgningstidspunkter på tværs af studierne.

Kritiske effektmål

Blødningsrate (median ABR ved profylakse)

Formålet med profylaktisk behandling ved hæmofili er forebyggelse af både livstruende blødninger og gentagne ledblødninger med deraf følgende ledskader og senere invaliditet ved at sikre et konstant faktor-IX niveau i blodet. Ledskade (hæmofiliartropati) som følge af gentagne ledblødninger udvikles over årtier og er derfor ikke et realistisk effektmål i prospektive kliniske studier. I stedet opgør studierne den mediane ABR, som reflekterer det samlede antal blødninger pr. år herunder både spontane blødninger, ledblødninger og livstruende blødninger.

ABR accepteres af EMA som et surrogatmål for effekten af profylaktisk behandling, men rapporteringen, som i praksis foretages af patienten, kan være forbundet med en vis usikkerhed.

Da der gennemgående er en lav ABR i studier af rFIX med forlænget halveringstid, finder fagudvalget, at en forskel i median ABR på 3 er klinisk relevant ved profylaktisk behandling.

Fagudvalget finder, at ABR skal vurderes på basis af den mediane ABR og ikke den gennemsnitlige ABR, da enkelte patienter med en meget høj ABR vil have stor indflydelse på den gennemsnitlige værdi. ABR skal opgøres som det samlede antal blødninger.

Antal standarddoser til hæmostase

Standarddoser til behandling af blødning er defineret iht. de godkendte produktresuméer. Fagudvalget finder, at mindste klinisk relevant forskel er 1 dosis, da de fleste blødninger på standardpræparat er velbehandlet på få doser. Effektmålet ønskes opgjøret på antal patienter med behov for hhv. 1, 2 eller flere doser til behandling af en blødning.

Inhibitor

Forekomsten af inhibitor reflekterer udvikling af antistoffer mod behandlingen. Ved højt titret inhibitor er faktorproduktet uvirksomt, hvorfor risiko for udvikling af ledskade og invaliditet pga. gentagne ledblødninger er stor. Dertil kommer krævende immuntolerancebehandling med daglig faktorinjektion igennem måneder til år og i svære tilfælde også immunsupprimerende behandling. Inhibitor forekommer hos ca. 1-2 % af patienter med hæmofili B [2].

Idet forekomsten af inhibitor i en selekteret studiepopulation, hvor bl.a. patienter med tidligere inhibitor er ekskluderet, er ekstrem sjælden ved PTP med hæmofili B (ingen tilfælde rapporteret i tidl. studier med FIX-produkter med forlænget halveringstid), vil ét tilfælde i studier af denne størrelse og varighed derfor 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 inhibitor per år per 100 patienter.

Anafylaksi

Anafylaksi udgør en vigtig bivirkning med risiko for udvikling af nefropati og kan gøre det svært at fortsætte med behandling. Især patienter med faktor IX-inhibitorer kan have øget risiko for anafylaksi ved efterfølgende eksponering for faktor IX. Idet forekomsten af anafylaksi er ekstrem sjælden ved PTP med hæmofili B (ingen tilfælde rapporteret i tidl. studier med FIX-produkter med forlænget halveringstid), vil ét tilfælde i studier af denne størrelse og varighed derfor vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk. Ligesom for inhibitorer finder fagudvalget derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er to tilfælde af anafylaksi per år per 100 patienter.

Vigtige effektmål

Tromboemboli

Der er en potentiel risiko for tromboemboliske episoder efter behandling med FIX-produkter. De rekombinante FIX-produkter er dog sjældent forbundet med sådanne bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at 2 tilfælde per år per 100 patienter i den samlede patientgruppe uden kardiovaskulære risikofaktorer vil blive vurderet klinisk relevant.

Livskvalitet

Et studie af hæmofili B-patienters livskvalitet indikerer en lille men signifikant forbedring af livskvalitet, når patienten skifter fra behandling med standard faktor IX til behandling med faktor IX med forlænget virkningsvarighed [5].

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**.

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 [9]. 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.

Dalværdi (specifikt for subpopulationen med behov for høj dalværdi > 5 %)

Dalværdi (trough level) reflekterer det laveste koncentrationsniveau af produktet inden næste infusion og er udtryk for lægemidlets tilstrækkelige terapeutiske niveau. Dalværdien kan således anses som en surrogatmarkør for risikoen for blødning, om end der ikke er vist nogen sikker sammenhæng ift. prædiktio af ABR eller senere leds kader.

Dalværdi vurderes som niveauer af faktor IX-aktivitet (KIE/L) målt umiddelbart inden næste dosis (7-10 dage efter dosering) ved steady state. Dalværdi angives som middelniveauet af målingerne. Hos den almindelige patient tilstræber man at holde plasmafaktorniveauet i området over 1 %.

Der kan dog være patienter, som er i højere risiko for blødning, og hvor man derfor ønsker en højere dalværdi (5 %). Fagudvalget finder, at en 5 % tærskelværdi på dalværdien, defineret ved at den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet skal være > 5 %, er klinisk relevant hos patienter med behov for en høj

dalværdi. En dalværdi over 5 % anses ikke i sig selv for klinisk relevant, idet betydningen af højere dalværdi ved langtidsbehandling er ukendt.

Mindre vigtige effektmål

Langtidsbivirkninger af polyethylenglycol (PEG)

Specifikt for Refixia har fagudvalget diskuteret risikoen for langtidsbivirkninger. Bekymringen skyldes blandt andet, at metaboliseringsvejen for PEG ikke er klarlagt, og der ikke er erfaring med livslang eksponering. EMA har godkendt anvendelse af Refixia med 40 kDa PEG til patienter fra 12 år og opefter, og fagudvalget følger denne indikation.

Non-inhiberende antistoffer

Forekomsten af non-inhiberende antistoffer rapporteres i studierne. Betydningen af non-inhiberende antistoffer er ukendt. Der er dog ikke fundet korrelation mellem forekomst af antistoffer og bivirkninger. Fagudvalget finder derfor, at dette er et mindre vigtigt effektmål, og det vil ikke blive tillagt vægt i vurderingen.

Alvorlige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger omfatter enhver alvorlig hændelse, som ikke nødvendigvis er årsagsrelateret til behandlingen. De mest hyppige alvorlige bivirkninger er inhibitor dannelse og anafylaksi, som fagudvalget derfor har valgt at vurdere særskilt.

Adhærens

Spørgsmålet vedr. de langtidsvirkende produkters betydning for adhærens har været drøftet i RADS-vejledningen. Konklusionen er, at det endnu er uafklaret, hvilken betydning produkter med længere halveringstid vil have i relation til adhærens. Der er dog almindeligvis konsensus blandt eksperter om, at infusion hver uge eller sjældnere frem for hvert 3.-4. døgn reducerer behandlingsbyrden for den enkelte patient væsentligt, hvilket teoretisk kan bidrage til at bedre både adhærens til behandlingen samt livskvalitet. Det er fagudvalgets opfattelse, at en relevant forskel i adhærens vil afspejle sig som en bedre effekt i form af færre blødninger. Adhærens vil derfor ikke blive vurderet som et selvstændigt effektmål.

4 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder som udgangspunkt anbefalinger for start af behandling, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Fagudvalget tager stilling til dosis, på baggrund af de doser 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. En betydningsfuld forskel i doseringsfrekvensen mellem forskellige behandlinger må også antages at slå igennem på målinger af patientens livskvalitet.

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, samlede rumfang og forhold omkring bortskaffelse)
- Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler, plaster).

5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

5.1 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 Bedredning 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 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

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.

Der søges først efter systematiske oversigtsartikler 10 år tilbage (fra 1. januar 2008). 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.

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 evidenskvalitet 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 opgøre 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.

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Olesen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Peter Kampmann Overlæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
2 patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Dorte Glintborg, Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlige), Ilse Linde (koordinator) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

9 Referencer

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;388:187-97.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af hæmofili (version 1.2). København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2016. 58 s.
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin; 2017. 9 s.
4. EMA, European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics, Refixia (nonacog beta pegol). European Medicines Agency. 2017. 1 s.
5. Wyrwich KW., Krishnan S, Auguste P, Poon J-L, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 2016;22:866–72.
6. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761-9.
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23.
8. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af nonacog beta pegol som standardbehandling til hæmofili B. <http://www.medicinraadet.dk/media/6466/baggrund-for-anbefaling-10-refixia-bloedersygdom-med-bilag-og-tillaegdocx.pdf>
9. 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.