

Medicinrådets protokol
for vurdering af
betibeglogene
autotemcel til patienter
over 12 år med
transfusionsafhængig β -
talassæmi

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinerådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinerådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinerådets proces og metode, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Godkendt af Medicinerådet 23. september 2020

Dokumentnummer 91671

Versionsnummer 1.0

© Medicinerådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinerådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	β-talassæmi	4
2.1.1	Transfusionsafhængig β-talassæmi	4
2.2	Betibeglogene autotemcel	5
2.3	Nuværende behandling	6
2.4	Incidens og prævalens	7
3	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål	8
3.2	Effektmål	8
3.2.1	Kritiske effektmål	9
3.2.2	Vigtige effektmål	11
4	Litteratursøgning	12
5	Databehandling og -analyse	12
6	Evidensens kvalitet	14
7	Andre overvejelser	14
7.1	Anvendelse i den ældre population	14
7.2	Effekt på overlevelse	14
7.3	Behov for jernkelerende behandling	14
7.4	Profylaktisk behandling	14
7.5	Indlæggelsesdage	14
7.6	Behandlingscentre	14
7.7	Opstart og monitorering	14
8	Relation til behandlingsvejledning	15
9	Referencer	16
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11	Versionslog	18
12	Bilag 1	19

1 Begreber og forkortelser

CI	Konfidensinterval
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
Hb	Hæmoglobin
HbA	Hæmoglobin, som udgøres af to α -globiner og to β -globiner
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
MRI	Magnetisk resonansscanning
NTDT	<i>Non transfusion dependent thalassemia</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TDT	<i>Transfusion dependent thalassemia</i>
VOD	Hepatisk <i>vene occlusive disease</i>

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Bluebird Bio, som ønsker, at Medicinrådet vurderer betibeglogene autotemcel til patienter på 12 år eller ældre med transfusionsafhængig β -thalassæmi. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 30. juni 2020.

2.1 β -talassæmi

β -talassæmi er en arvelig blodsygdom, som medfører defekt i syntesen af hæmoglobin [1]. Hæmoglobin indgår som en bestanddel i de røde blodceller og er kendt som det iltbindende molekyle i blodet. Forstadier til røde blodlegemer knoglemarven under en proces kaldet erythropoiese (dannelse af røde blodceller) og nedbrydes i milten. Et hæmoglobinmolekyle består af flere typer globinkæder, bundet sammen med en såkaldt hæmgruppe. Hver hæmgruppe indeholder en jernion, som binder ilt, der føres rundt i kroppen til cellerne [2].

Den mest almindelige sammensætning af hæmoglobin hos voksne er to α -globiner og to β -globiner, hvor disse 4 globinkæder og deres hæmgrupper til sammen danner et hæmoglobinmolekyle (Hb A). Sammensætningen varierer med alderen, da produktionen af forskellige globiner ændres. Ved β -talassæmi er produktionen af β -globin reduceret eller helt fraværende som følge af mutationer i genet *HBB*, der koder for globinet. Indtil videre er over 200 mutationer kendt i *HBB*, som findes på kromosom 11 [3].

Sygdommen manifesterer sig forskelligt og på forskellige tidspunkter i livet afhængigt af antallet og typen af mutationer. Mutationerne er bestemt af, hvilken genotype patienten har nedarvet. Mutationer, som fuldstændig udelukker produktionen af β -globin, kaldes genotype β^0 . Andre mutationer tillader en lille produktion af β -globin, og disse betegnes genotype β^+ . Har patienterne f.eks. arvet β^0 fra begge sine forældre, indikeres det som β^0/β^0 [4]. Tabel 1 angiver inddeling af sværhedsgrader for β -talassæmi.

Tabel 1: Inddeling af β -talassæmi sværhedsgrader

Sværhedsgrad	Genotype (allele 1/allele 2)	Fænotype	Prognose
Talassæmi major (meget svær talassæmi)	β^0/β^0	Svær anæmi, kræver behandling fra tidlig barndom	Stort transfusionsbehov. Uden transfusioner dør patienten i tidlig barndom
Talassæmi intermediær (middelsvær talassæmi)	β^+/β^+ eller β^0/β^+	Mild til moderat anæmi	Kan behøve blodtransfusioner
Talassæmi minor (let talassæmi)	β^+/β eller β^0/β	Mild eller ingen anæmi	Kan være asymptomatisk eller have lettere symptomer

2.1.1 Transfusionsafhængig β -talassæmi

Patienterne kan deles i to kategorier, baseret på deres behov for transfusion af røde blodceller: 1) transfusionsafhængige (TDT) og 2) non-transfusionsafhængige (NTDT) [5]. Patienter med talassæmi major vil altid være transfusionsafhængige, mens patienter med talassæmi intermediær kan være transfusionsafhængige. Denne protokol omhandler transfusionsafhængige patienter, men ikke patienter med talassæmi major (β^0/β^0), da indikation for behandling med betibeglogene autotemcel ikke omfatter denne population, jf. afsnit 2.2.

Hvorvidt en patient betragtes som transfusionsafhængig afgøres som regel i børnealderen ud fra en helhedsbetragtning af patientens mutationer, og om patienten har vedvarende anæmi med hæmoglobin (Hb) < 4,3 mmol/l. Ved Hb-værdier mellem 4,3 mmol/l og 5 mmol/l bør patienterne observeres for påvirket

vækst, knogleforandringer, særligt ansigtsasymmetri og tiltagende forstørret milt. Disse følgetilstande er foruden genotype indikation for indledning af regelmæssige blodtransfusioner [2].

Resultatet af defekt eller manglende β -globindannelse er et relativt overskud af α -globiner, hvilket ødelægger forstadierne til de røde blodceller i knoglemarven og leder til ineffektiv erythropoiese. Videre medfører dette kronisk anæmi, og som compensation ekspanderer knoglemarven og bliver hyperaktiv, hvilket kan forårsage smertefulde knogleforandringer. β -talassæmi medfører også et kompensatorisk øget optag af jern fra tarmene som resultat af den ineffektive erythropoiese. Jern kan ikke bindes til hæmoglobin grundet den manglende eller defekte hæmoglobinsyntese, hvilket medfører jernophobning [1,5]. Eventuelle blodtransfusioner tilføjer yderligere jern til kroppen. Det overskydende jern er giftigt for især de indre organer, hvilket kan føre til endokrine komplikationer, hjertesvigt og leverpåvirkning.

Initiale symptomer hos børn med TDT er bleghed, træthed, mistro og ernæringsproblemer. Voksne patienter er generet af træthed, kortåndethed, svage muskler og knoglesmerter samt bleg eller gullig hud og som følge heraf betydeligt nedsat arbejdskapacitet og forringet livskvalitet. Senere kan patienter udvikle kroniske komplikationer relateret til den ineffektive erythropoiese, anæmi og jernophobning. Dette indebærer typisk forstørret milt og lever, hjertekomplikationer og hjertefejl samt endokrine forstyrrelser, så som vækstretardering, knogleskørhed, hypogonadisme, sukkersyge, svigt af binyrebarken, skjoldbruskkirtlen og biskjoldbruskkirtlerne [2]. Hvis sygdommen ikke behandles korrekt i tide, forkortes patienternes overlevelse væsentligt, og de kan udvikle alvorlige komplikationer, bl.a. i form af knogledeformiteter og væksthæmning [5].

β -talassæmi er forbundet med forkortet levetid, også selvom patienten behandles. Danske tal for middellevetiden kendes ikke, men fagudvalget vurderer, at middelalderen for danske patienter er ca. 50-60 år [6]. Levealderen afhænger dog meget af, hvilken behandling der er blevet givet, og hvornår behandling er opstartet. Tidligere døde TD-patienter primært på grund af hjertesvigt [6], men infektioner og tromboser bidrager i stigende grad til mortaliteten.

β -talassæmi er på verdensplan en af de mest almindelige arvelige sygdomme [7]. Den er mest almindelig i mellemøstlige lande, middelhavslandene, Centralasien, Indien, sydlige Kina og Fjernøsten. Den geografiske udbredning har en evolutionær sammenhæng, da sygdommen og de genetiske bærertilstande formindsker risikoen for at dø af malaria.

2.2 Betibeglogene autotemcel

Betibeglogene autotemcel markedsføres under handelsnavnet Zynteglo® og fik i maj 2019 en betinget markedsføringstilladelse af det europæiske lægemiddelagentur (EMA) til følgende indikation:

Behandling af patienter over 12 år med transfusionsafhængig β -talassæmi, som ikke har β^0/β^0 genotype, som er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation, men hvor der ikke findes en egnet donor.

Betibeglogene autotemcel er af EMAs komité for avancerede behandlinger (CAT) klassificeret som en genterapi og har *orphan drug*-status. Genterapi er en terapiform, som har til formål at ”reparere” den genetiske defekt og dermed potentielt kurere patienten. Dette udføres ved at indsætte en funktionel udgave af det ellers defekte gen i patientens egne celler.

Som det første trin høstes patientens egne stamceller. Forud for stamcellehøsten behandles patienten med en stamcellemobiliserende behandling, som består af G-CSF (granulocyt-kolonistimulerende faktor) samt lægemidlet plerixafor. Denne behandling får knoglemarven til at frigive stamceller til blodet, hvorefter stamcellerne kan høstes ved aferese (blodet tappes og centrifugeres). Aferesen gør det muligt at isolere en cellefraktion, der udtrykker overfladeprotein CD34, der findes på overfladen af blodstamceller. I disse blodstamceller indsættes den funktionelle udgave af det defekte gen. Denne indsættelse sker ved, at

cellefraktionen med CD34-positive celler transduceres *ex vivo* med en lentiviral vektor, som koder for genet β A-T87Q-globin. Det er en celleduspension af de transducerede autologe CD34-positive celler, der udgør det virksomme produkt.

Inden de transducerede celler kan føres tilbage til patienten, behandles patienten med busulfan (cytostatikum), som er en myeloablativ behandling, der fjerner den defekte knoglemarv. De transducerede celler indgives ved intravenøs infusion. Ved succesfuldt anslag og efterfølgende differentiering af de transplanterede celler vil patienten producere funktionel β -globin, som sammen med α -globin danner funktionelt hæmoglobin (HbA). Målet med behandlingen er derfor at gøre patienterne uafhængige af transfusioner resten af deres liv, og er dermed potentielt kurativ. Betibeglogene autotemcel har ikke markedsføringstilladelse til andre indikationer end β -talassæmi.

De anbefalede doser af de lægemidler, der indgår i behandlingen med betibeglogene autotemcel, er beskrevet nedenfor.

Stamcellemobiliserende behandling doseres som følger:

G-CSF: 10 μ g/kg/dag på dag 1-5 (5 μ g/kg/dag hos patienter hvor milten er fjernet)

Plerixafor: 0,24 mg/kg/dag på dag 4 og 5.

Stamcellerne høstes på dag 4 og 5.

Myeloablativ behandling

Busulfan: Patienter ≥ 18 år: 3,2 mg/kg/dag i.v.-infusion over 3 timer dagligt i 4 dage.

 Patienter < 18 år: 0,8 mg/kg i.v.-infusion over 2 timer hver 6 time i alt 16 gange.

Behandling med betibeglogene autotemcel (minimum 48 timer efter den myeloablative behandling).

Anbefalet minimumdosis er $5,0 \times 10^6$ CD34 positive celler/kg i.v.-infusioner. Hver infusion bør have en varighed under 30 min.

Efter stamcelleindgiften, i den periode hvor cellerne etablerer sig, kan patienterne have behov for blodtransfusioner (behandlingsrelaterede blodtransfusioner). Transfusionsuafhængigheden vurderes derfor fra 60 dage efter den sidste behandlingsrelaterede blodtransfusion.

Behandlingen foretages kun på godkendte behandlingscentre. I Danmark er det Rigshospitalet.

2.3 Nuværende behandling

Den eneste kurative behandling, der findes for patienter med β -talassæmi, er allogen knoglemarvstransplantation [8]. Hvorvidt en patient er egnet til en allogen knoglemarvstransplantation afgøres af transfusionsbehovet, en vurdering af patientens komorbiditet, samt hvorvidt der findes en matchende søskendedonor, da det i Danmark ikke anbefales at bruge ubeslægtede donorer. Fagudvalget vurderer, at ca. 20 % har en forenelig søskendedonor, og hvis der er et ønske om at modtage en allogen knoglemarvstransplantation, vil den udføres tidligt i barndommen [1].

I praksis udføres knoglemarvstransplantation ikke på voksne, da mortalitet og risikoen for komplikationer er for stor. Da den myeloablative behandling i forbindelse med betibeglogene autotemcel er mildere end ved allogen transplantation, og der ikke er samme risiko for komplikationer relateret til graft-versus host-sygdom, vil voksne patienter også være kandidater til behandling med betibeglogene autotemcel.

Den nuværende standardbehandling inkluderer blodtransfusioner hver 2.-6. uge, svarende til ca. 8-24 transfusionsepisoder om året. Blodtransfusioner udføres på hospitalet og tager ca. 3-4 timer, afhængigt af den mængde af blod, som patienten behøver. Typisk gives 2-3 portioner blod pr. episode, således at en patient, der transfunderes hver fjerde uge, modtager ca. 30 portioner blod om året. Transfusionen forbedrer patienternes anæmi, muliggør normale vækstforhold, nedsætter forstørrelse af milt og lever og hæmmer den erytroide knoglemarvseksponering og reducerer dermed skeletdeformiteter. Bivirkninger ved transfusionerne inkluderer øget infektionsrisiko, skader på blodårerne og yderligere jernophobning. Derfor tillægges jernkelerende behandling ved blodtransfusioner. Ved jernkelering kan det overskydende jern fra blodtransfusioner delvist udskilles, og man nedsætter derfor jernophobning i de indre organer. Dog vil leveren altid have en vis grad af jernophobning, men dette accepteres i moderat grad, hvis patienten ellers er velbehandlet. Jernkelering bør opstartes indenfor et år efter, transfusionerne er begyndt [1-3,5].

Der findes i nuværende dansk praksis tre jernkelerende lægemidler, og ofte er det nødvendigt at behandle med flere af disse samtidig. Jernkelerende behandling er forbundet med bivirkninger, som varierer fra lægemiddel til lægemiddel, men inkluderer nyrefunktionsnedsættelse, syns- og høretab, gastrointestinale problemer og øget risiko for infektioner [2]. Ydermere kræver det ene præparat oftest daglig infusion med pumpe 8-12 timer i døgnnet, hvorfor compliance til behandling gennem hele livet er et velkendt problem. Dertil kommer, at jernkelerende behandling er økonomisk omkostningstung.

Patienterne har væsentlig reduceret livskvalitet, både som følge af sygdommen og behandlingen. Mange patienter har reducerede muligheder for uddannelse og formår sjældent at varetage et (fuldtids)job. Dette som følge af anæmisymptomer, mange hospitalsbesøg, gener ved behandling og manifestationen af sygdommen i kroppen.

Yderligere findes der en ny behandling med lægemidlet luspatercept, som for nuværende bliver evalueret i Medicinrådet. Luspatercept har til formål at reducere patienternes behov for blodtransfusioner og deraf også jernkelerende behandling. Luspatercept har modsat betibeglogene autotemcel ikke noget kurativt sigte.

Behandlingen af β -talassæmi hos voksne er specialiseret på få hæmatologiske afdelinger, mens børn behandles på fire børneafdelinger. Langt størstedelen af voksenpatienter behandles på Herlev hospital.

Voksne β -talassæmi-patienter går til kontrol ved deres behandlende læge ca. hvert halve år og tilses i øvrigt af en sygeplejerske i forbindelse med deres transfusioner.

2.4 Incidens og prævalens

I Danmark er sygdommen sjælden [7]. Antallet af patienter med β -talassæmi har dog været stigende igennem de sidste 20 år pga. øget immigration. F.eks. var der i 2000 0,02 patienter pr. 100.000 indbyggere med talassæmi major, mens der i 2015 var 0,69 pr. 100.000 indbyggere [9].

Sygdommen forekommer med lige stor hyppighed hos mænd og kvinder. Fagudvalget vurderer, at der i Danmark findes 62 patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi, hvoraf ca. 26 ikke har β^0/β^0 genotype. Af de 26 patienter er ca. 22 over 12 år, og heraf vil ca. 13 vil være over 18 år.

Fagudvalget forventer, at der blandt de voksne patienter vil være en del, der af forskellige årsager vil vælge behandling med autotemcel betibeglogene fra eller udskyde behandlingen. Det kan være forventningen om andre medicinske alternativer, viden om påvirket fertilitet ved behandling med busulfan og andre betæneligheder. Fagudvalget skønner, at behandlingstilbuddet vil være mere attraktivt for de yngste kandidater, hvor allogen transplantation har været på tale, men hvor en matchende donor ikke er fundet. På den baggrund vurderer fagudvalget, at 2-4 danske patienter om året vil kandidere til behandling med betibeglogene autotemcel over de næste 10 år.

Fagudvalget vurderer, at der vil være et vist overlap mellem patienter, der kandiderer til luspatercept og betibeglogene autotemcel, såfremt begge lægemidler i fremtiden godkendes i Medicinrådet.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål

Hvilken værdi har betibeglogene sammenlignet med dansk standardbehandling for patienter ≥ 12 år med transfusionsafhængig β -talassæmi?

Population

Patienter over 12 år med transfusionsafhængig β -talassæmi, som ikke har β^0/β^0 genotype, som er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation, men hvor der ikke findes en egnet donor.

Intervention

Betibeglogene autotemcel minimum $5,0 \times 10^6$ CD34 positive celler/kg i.v. infusioner a maksimum 30 minutters varighed.

Komparator

Dansk standardbehandling består af blodtransfusioner samt jernkelerende behandling, jf. afsnit 2.3.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 2.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 2. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Særlige forhold i denne protokol

Ansøger har i den foreløbige ansøgning oplyst, at det tilgængelige studiedata er baseret på single-arm-studier med få patienter, hvor patienternes baselinedata fungerer som kontrol. Fordi vi ikke forventer komparativt data, har fagudvalget ved valg og definitioner af effektmål lagt vægt på at kunne foretage grundige kvalitative vurderinger af data til at supplere de kvantitative måleenheder.

Tabel 2. Effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Transfusionsuafhængighed	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel som bliver transfusionsuafhængige	80 procentpoint
	<i>Kritisk</i>		Median varighed af transfusionsfrihed	5 år
	<i>Vigtigt</i>		Gennemsnitlig reduktion i transfusionsvolumen fra baseline hos patienter, der ikke opnår transfusionsuafhængighed	50 %, dog minimum 10 portioner blod over 12 måneder
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Ændring fra baseline i TranQoL	-
			Ændring fra baseline i SF-36	5 point
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for hvert behandlingstrin	-
Jernophobning i lever og hjerte	<i>Vigtigt</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline i jernkoncentration i lever og hjerte	-

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Transfusionsuafhængighed

Fagudvalget vurderer, at transfusionsuafhængighed er et kritisk effektmål. Dette skyldes, at behandlingens mål er kurativt. Patienterne går igennem en krævende behandling i forventning om at blive kureret for deres sygdom. Transfusionsuafhængighed defineres i de kliniske studier som patienter, der opnår et hæmoglobinniveau på > 9 g/dl (5,6 mmol/l) uden blodtransfusioner i en kontinuert periode på minimum 12 måneder startende 60 dage efter den sidste behandlingsrelaterede blodtransfusion efter transplantationen.

Fagudvalget ønsker transfusionsuafhængighed belyst ved følgende måleenheder: andelen af patienter, der opnår transfusionsuafhængighed, varighed af transfusionsfrihed samt effekten hos de, der ikke bliver transfusionsuafhængige. Fagudvalget vil lægge størst vægt på de første to.

Andel som bliver transfusionsuafhængige

Fagudvalget ønsker at vide, hvor mange patienter behandlingen virker på. Derfor ønskes andelen, som bliver transfusionsuafhængige oplyst. Fagudvalget vurderer at mindste kliniske relevante forskel skal være høj, da patienterne går igennem en krævende og bivirkningstung behandling i håbet om at blive transfusionsuafhængige, derfor fastsættes den mindste kliniske relevante forskel til 80 procentpoint. Dermed accepterer fagudvalget, at behandlingen svigter hos 20 procentpoint af patienterne, og disse ikke vil opleve en transfusionsuafhængig periode.

Fagudvalget ønsker som supplement til andelen, som bliver transfusionsuafhængige oplysninger, der belyser varigheden fra patienterne har fået infusion med betibeglogene autotemcel til de modtager deres sidste blodtransfusion forud for den transfusionsuafhængig periode.

Median varighed af transfusionsfrihed

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af lægemidlet at vide, hvor længe behandlingen virker, hvilket kan udtrykkes ved den mediane varighed af transfusionsfrihed. Varigheden af transfusionsfrihed defineres som startende 60 dage efter sidste behandlingsrelaterede blodtransfusion indtil patienten af årsager relateret til sygdommen får behov for blodtransfusion. Effektmålet ønskes opgjort med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel bør være 5 år, som vil opveje de bivirkninger patienten har måttet gå igennem ved behandlingen.

Fagudvalget ønsker som supplement til ovenstående måleenheder at foretage en narrativ vurdering af patienternes hæmoglobin koncentration over tid, med længst mulig opfølgning. Hæmoglobinkoncentrationen ønsker fagudvalget udtrykt som den samlede mængde af hæmoglobin samt mængden af HbA^{T87Q}.

Transfusionsbyrde

Da behandlingen har et kurativt sigte, vil det bedste udfald være, at patienten bliver helt fri for blodtransfusioner. Hvis dette imidlertid ikke er udfaldet for alle behandlede patienter, ønsker fagudvalget at se på, om behandlingen har en effekt på reduktion i hyppigheden af blodtransfusioner hos de patienter, der ikke opnår transfusionsuafhængighed. Hvis behandlingen ikke gør patienterne transfusionsuafhængige, anser fagudvalget alligevel et tilpas stort fald i transfusionsvolumen som en relevant forbedring for patienten. Hos de patienter, der ikke bliver transfusionsuafhængige, vurderer fagudvalget at de alle skal opnå en reduktion på minimum 50 % i transfusionsvolumen, dog minimum en reduktion på ti portioner om året. Transfusionsbyrden bedes opgjort over 12 måneder i perioden 6-18 måneder efter infusion med betibeglogene autotemcel, og reduktionen bedes beregnet som gennemsnitlig reduktion i forhold fra baseline.

Livskvalitet

Fagudvalget vurderer effektmålet som værende kritisk, eftersom sygdommen er kronisk, og patienternes livskvalitet ofte er væsentlig forringet som følge af både nuværende behandling og sygdomspåvirkning. Fagudvalget oplyser, at der i dansk klinisk praksis på området ikke systematisk anvendes et redskab til at måle livskvalitet. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort før behandlingsopstart (dvs. før stamcellemobilisering), 6 måneder efter-, samt et år efter infusion med betibeglogene autotemcel.

Fagudvalget ønsker at vurdere patienternes livskvalitet målt ved brug af spørgeskemaerne TranQoL og SF-36.

TranQoL er et valideret spørgeskema, som relaterer sig til talassæmi-patienter, der modtager blodtransfusioner [10]. Spørgeskemaet er lavet til både børn, forældre til børn/barn med talassæmi og voksne med talassæmi. Til voksne består TranQoL af 36 spørgsmål hver med fem svarmuligheder. Spørgsmålene er inddelt i følgende domæner: fysisk helbred, psykisk helbred, familiefunktion, skole- og arbejdsfunktion samt seksuel aktivitet. Patienter kan score 0-100 i spørgeskemaet, hvor høj score indikerer høj livskvalitet, ligeledes indikerer en positiv ændring fra baseline også en forbedring. Patienter med β -talassæmi har i gennemsnit en score på ca. 60 point [11]. Fagudvalget vil vurdere data for livskvalitet undersøgt ved TranQoL narrativt, og ønsker derfor en opgørelse af effekten på samtlige domæner i værktøjet. Fagudvalget ønsker at livskvalitetsdata for 12-18-årige er opgjort ved brug af TranQoL til børn og unge. For patienter ≥ 18 år, ønsker fagudvalget at ansøger indsender data fra TranQoL til voksne. Fagudvalget beder derudover ansøger indsende argumentation for mindste klinisk relevante forskelle for TranQoL.

SF-36 er et valideret og generisk spørgeskema. Det måler patienters generelle velbefindende og helbred. Det består af 36 spørgsmål inddelt i 8 skalaer, som samles til et domæne for henholdsvis fysisk og psykisk

helbred. Patienterne kan score 0-100, hvor høj score indikerer høj livskvalitet. Positiv ændring fra baseline indikerer en forbedring. Fagudvalget har på baggrund af et studie, som har anvendt SF-36 i β -talassæmi patienter, fastsat en mindste klinisk relevant forskel på 5 point [12]. Fagudvalget vurderer, at data fra både TranQoL og SF-36 bør indgå i vurderingen af livskvalitet, da det ene værktøj er sygdomsspecifikt og det andet generisk.

Bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at bivirkninger er et kritisk effektmål. Dette skyldes, at behandlingen er omfattende og risikofyldt; dette som følge af en lang procedure inden selve infusionen med betibeglogene autotemcel. Derudover tilbyder lægemidlet også en ny behandlingsmodalitet, som yderligere er irreversibel, når først den er administreret.

Fagudvalget ønsker at foretage en kvalitativ gennemgang af grad 3-4 bivirkninger med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en samlet opgørelse af grad 3-4 bivirkninger og for hvert behandlingstrin. Hertil ønsker fagudvalget specifikt at få en opgørelse af følgende hændelser: intensiv indlæggelse, svær sepsis, tilfælde med kræft, knoglemarvssvigt, samt hepatisk veneokklusiv sygdom (VOD). Specifikt for VOD ønsker fagudvalget, at ansøger oplyser hvor stor en andel, som fik defibrotid til behandling heraf, og hvor mange som fik defibrotid profylaktisk.

Fagudvalget udtrykker, at det er forventeligt at der er vil forekomme flere bivirkninger sammenlignet med standardbehandling, især ved behandling med busulfan. Fagudvalget mener, det er vigtigt at få belyst bivirkningerne og reversibiliteten heraf. Patienterne vil sandsynligvis acceptere flere reversible bivirkninger, set i lyset af den potentielt kurative effekt behandlingen tilbyder.

Fagudvalget ønsker yderligere at undersøge, om der er forskel på bivirkningsprofilen afhængigt af alder, derfor beder de ansøger særskilt at beskrive bivirkningsprofilen hos patienter ≥ 35 år, da de særligt er betænkelige ved komplikationer i den ældre population.

3.2.2 Vigtige effektmål

Jernophobning i lever og hjerte

Fagudvalget vurderer, at jernophobning i hjerte og lever er et vigtigt effektmål, da jernophobning i specielt hjertet kan medføre komplikationer, som er med til at nedsætte patienternes levetid. Jernophobning i lever kan medføre skrumpelever og leverkræft, som også kan være med til at reducere patienternes levetid.

Da betibeglogene autotemcel sigter mod at gøre patienterne uafhængige af blodtransfusioner og deraf også jernkelerende behandling, vil jernophobningen som konsekvens heraf falde, dette vil ultimativt betyde en forlænget levetid for patienterne.

Der skal mange år til at vise et fald i jernophobning, og behandlingen kan potentielt være forbundet med en midlertidig øget jernophobning. Fagudvalget vurderer af den grund, at opfølgningstiden for data ikke er lang nok til, at fagudvalget ønsker at opstille et kvantitativt mål for nedbringelsen af jernophobning i hjerte og lever. I stedet vil fagudvalget foretage en kvalitativ gennemgang af kurverne for jernkoncentrationen i hjerte og lever fra baseline til længst mulig opfølgningstid.

Jernkoncentration i hjertet bedes opgjørt som T2* målt ved MRI (magnetisk resonans scanning), mens jernkoncentration i leveren bedes opgjørt som mg/g tør levervægt ligeledes målt ved MRI.

Fagudvalget udtrykker, at det først vil være relevant kvantitativt at konkludere på jernophobning, når der er opfølgningsdata med lang tidshorisont.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor betibegloene autotemcel er sammenlignet direkte med dansk standardbehandling.

Det er ikke lykket at finde fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem betibegloene autotemcel og dansk standardbehandling. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår af Bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger er også velkommen til at inddrage og indsende upublicerede data, såfremt ansøger accepterer, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. lægemidlets værdi senest ét år efter anbefaling i Medicinrådet.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitet- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

7.1 Anvendelse i den ældre population

Fagudvalget ønsker, at ansøger i deres ansøgning belyser deres forventninger til anvendelse af betibeglogene autotemcel i patientpopulationen ældre end 50 år, da patienterne i studierne alle var yngre. Fagudvalget vil bruge denne information i vurderingsrapporten til at vurdere, om der bør være en aldersbegrænsning i populationen.

7.2 Effekt på overlevelse

β -talassæmi er forbundet med reduceret levetid. I mangel på data for overlevelse efter behandling med betibeglogene autotemcel ønsker fagudvalget, at ansøger belyser, hvorledes betibeglogene autotemcel forventes at have en effekt på patienternes overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling i Danmark. Hvis det ikke er muligt for ansøger at belyse, ønsker fagudvalget, at ansøger indsender planer for, hvordan man vil følge og dokumentere udviklingen i overlevelsen for patienterne efter markedsføringen.

7.3 Behov for jernkelerende behandling

Fagudvalget ønsker, at ansøger indsender data og argumentation for, hvorledes lægemidlet forventes at påvirke behovet for jernkelerende behandling og blodtransfusioner.

7.4 Profylaktisk behandling

Fagudvalget ønsker at ansøger redegør for forventet anvendelse af profylaktisk behandling i den relevante patientpopulation med hensyn til type af profylaktisk behandling og dosis.

7.5 Indlæggelsesdage

Fagudvalget beder ansøger oplyse den mediane varighed af hospitalsindlæggelse i forbindelse med behandlingen, dvs. fra busulfanindgivelse, til patienten er udskrevet til ambulant besøg. Fagudvalget er opmærksom på, at der i Danmark kan være en anden praksis for indlæggelse i forhold til de lande, som er med i lægemidlets studier.

7.6 Behandlingscentre

Fagudvalget oplyser, at Rigshospitalet som det eneste sted i landet vil administrere behandlingen. I 2020 vil Rigshospitalet blive kvalificeret som godkendt behandlingscenter. Danmark og Sverige vil være de eneste to lande i Skandinavien med behandlingscentre; det betyder imidlertid, at patienter fra f.eks. Norge kan komme til Danmark for behandling.

7.7 Opstart og monitorering

Fagudvalget vil i vurderingsrapporten formulere kriterier for opstart og monitorering.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

9 Referencer

1. UKTS. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2016.
2. Lausen B, Hasle H, Birgens H, Wason M, Carlsen N, Rosthøj S, et al. Thalassæmi (behandlingsvejledning). 2018.
3. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet*. 2001;2(4):245–55.
4. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* [internet]. 2013 [citeret 17. august 2020];3(5). Tilgængelig fra: [/pmc/articles/PMC3633182/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC3633182/?report=abstract)
5. Cappellini MD; Cohen A; Porter J; Taher A; Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). *Thalass Int Fed*. 2014;20(20):42–98.
6. Vitrano A, Calvaruso G, Lai E, Colletta G, Quota A, Gerardi C, et al. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: Is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? *Br J Haematol*. 2017;176(1):124–30.
7. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. Bd. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. s. 155–67.
8. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: A report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. I: Bone Marrow Transplantation [internet]. Nature Publishing Group; 2016 [citeret 14. maj 2020]. s. 536–41. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752139>
9. Hansen DL, Glenthøj A, Möller S, Biemond BJ, Andersen K, Gaist D, et al. Prevalence of Congenital Hemolytic Disorders in Denmark, 2000–2016. *Clin Epidemiol* [internet]. 2020 [citeret 27. maj 2020];Volume 12:485–95. Tilgængelig fra: <https://www.dovepress.com/prevalence-of-congenital-hemolytic-disorders-in-denmark-2000ndash2016-peer-reviewed-article-CLEP>
10. Klaassen RJ, Barrowman N, Merelles-Pulcini M, Vichinsky EP, Sweeters N, Kirby-Allen M, et al. Validation and reliability of a disease-specific quality of life measure (the TranQol) in adults and children with thalassaemia major. *Br J Haematol* [internet]. 2014 [citeret 11. maj 2020];164(3):431–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180641>
11. Paramore C, Helfe J, Levine L, Kousoulakou H, Larkin M. Patient-reported burden of transfusion-dependent β -thalassemia in the USA and the UK measured using a digital app [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://static1.squarespace.com/static/5b058d392714e54fa7434acb/t/5e17433c74956977b64df2e7/1578582846741/ISPOR+EU+2019+-+Poster+-+PRO136+%28MyThalLog%29+FINAL.pdf>
12. Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, Kohlbry P, Kleinert DA, et al. Quality of life in thalassemia: A comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. *Am J Hematol* [internet]. 2011 [citeret 24. juni 2020];86(1):92–5. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.21896>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft Professor, overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Kasper Røikjær Jensen Afdelingslæge	Region Nordjylland
Henrik Frederiksen Professor, overlæge, ph.d	Region Syddanmark
Birgitte Lausen Overlæge	Region Hovedstaden
Eva Birgitte Leinøe Overlæge	Region Hovedstaden
Mikkel Helleberg Dorff Overlæge	Region Sjælland
Klaus Rieneck Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Ane Hornbæk Mortensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1

Søgestreng for identifikation af RCTs og observationelle studier i PudMed.

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

#	Søgetermer	Kommentarer
1	beta-Thalassemia/therapy[majr]	indikation
2	(thalassemia[ti] OR thalassaemia[ti]) AND (beta-thalassemia[tiab] OR beta-thalassaemia[tiab] OR β-thalassemia[tiab] OR β-thalassaemia[tiab])	
3	#1 OR #2	
4	betibeglogen*[tiab] OR BB305[tiab] OR Zynteglo*[tiab] OR LentiGlobin[tiab]	intervention/ komparator
5	best supportive care[tiab] OR active supportive care[tiab] OR optimal supportive care[tiab] OR supportive care alone[tiab] OR supportive care only[tiab] OR symptomatic treatment[tiab] OR symptomatic therapy[tiab] OR standard treatment[tiab] OR standard of care[tiab]	
6	Blood Transfusion[majr:noexp] OR Erythrocyte Transfusion[mh]	
7	blood transfusion*[tiab]	
8	((red[tiab] AND cell*[tiab]) OR RBC[tiab]) AND transfusion*[tiab]	
9	transfusion dependent[tiab] OR TDT[tiab]	
10	(chronic[tiab] OR regular[tiab] OR lifelong[tiab]) AND transfusion*[tiab]	
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	kombination: indikation + behandling
12	#3 AND #11	
13	animals[mh] NOT humans[mh]	eksklusion: dyrestudier/ irrelevante pub.typer
14	animal*[ti] OR murine[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti]	
15	case reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Review[pt] OR systematic review[pt] OR case report[ti] OR Review[ti]	
16	#13 OR #14 OR #15	
17	#12 NOT #16	
18	Clinical Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Comparative Study[pt] OR Multicenter Study[pt]	kliniske studier (indekseret indhold)
19	Case-Control Studies[mh] OR Cross-Sectional Studies[mh] OR Cohort Studies[mh]	
20	#18 OR #19	
21	#17 AND #20	
22	(clinical[tiab] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR controlled[tiab] OR comparative[tiab] OR multicenter[tiab] OR multicentre[tiab] OR multi-center[tiab] OR multi-centre[tiab] OR single-center[tiab] OR single-centre[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])	kliniske studier (ikke indekseret indhold)
23	(observational[tiab] OR cohort[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR case-control[tiab] OR follow-up[tiab] OR single arm[tiab] OR open label[tiab] OR database[tiab] OR registry[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])	
24	(phase I[tiab] OR phase I[tiab] OR phase 2[tiab] OR phase II[tiab] OR phase 3[tiab] OR phase III[tiab] OR phase 4[tiab] OR phase IV[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])	
25	(#22 OR #23 OR #24) AND (pubmednotmedline[sb] OR publisher[sb] OR inprocess[sb])	
26	#17 AND #25	
27	#21 OR #26	
28	#27 AND hasabstract AND English[la]	endelige søgning

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

#	Søgetermer	Kommentarer
1	beta thalassemia:kw	indikation
2	(thalassemia OR thalassaemia):ti and (beta or β):ti,ab	
3	#1 or #2	
4	(betibeglogen* OR BB305 OR Zynteglo* OR LentiGlobin):ti,ab,kw	intervention/ komparator
5	("best supportive care" or "active supportive care" or "optimal supportive care" or "supportive care alone" or "supportive care only" or "symptomatic treatment" or "symptomatic therapy" or "standard treatment" or "standard of care"):ti,ab	
6	(blood next transfusion*):ti,ab	
7	((red and cell*) or RBC) and transfusion*):ti,ab	
8	(transfusion dependent):ti,ab or TDT:ti,ab	
9	((chronic or regular or lifelong) near transfusion*):ti,ab	
10	#4 OR #5 #6 OR #7 OR #8 OR #9	
11	#3 and #10	kombination: indikation + behandlinger
12	("conference abstract" or review or meta-analysis):pt or (review or meeting or abstract):ti	eksklusion: irrelevante pub.typer
13	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	
14	NCT*:au	
15	#12 OR #13 OR #14	
16	#11 NOT #15	endelige søgning (begrænses til Trials)