

Medicinrådets protokol
for vurdering af
luspatercept til
behandling af voksne
patienter med
transfusionsafhængig
anæmi associeret med β -
talassæmi

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet 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 Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets 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 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.

Godkendt af Medicinrådet 1. juli 2020

Dokumentnummer 79491

Versionsnummer 1.0

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

Medicinrådet, 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	Nuværende behandling	5
2.3	Luspatercept	6
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	7
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling og -analyse	10
6	Evidensens kvalitet	11
7	Andre overvejelser	11
7.1	Effekt på overlevelse	11
7.2	Antal hospitalsbesøg	11
7.3	Differentiering af effekt på baggrund af sværhedsgrader	12
7.4	Forhøjet risiko hos patienter med fjernet milt	12
7.5	Potentiale for vedvarende transfusionsuafhængighed	12
7.6	Effekt på behovet for jernkelerende behandling	12
7.7	Opstart, monitorering og seponering	12
8	Relation til behandlingsvejledning	12
9	Referencer	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14
11	Versionslog	15

1 Begreber og forkortelser

ActRIIb	<i>human activin receptor type IIb</i>
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
Hb A	Hæmoglobinmolekyle der består af to α -globiner og to β -globiner
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
MRI	Magnetisk resonans scanning
NTD	<i>Non-transfusion dependent</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RBCT	Røde blodceller transfusion
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TD	<i>Transfusion dependent</i>
TranQoL	<i>Transfusion-dependent Quality of Life</i>

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Celgene, som ønsker, at Medicinrådet vurderer luspatercept som behandling til patienter med β -talassæmi. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 17. april 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. Hæmoglobin dannes i 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). Kompositionen 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, der koder for globinet. Indtil videre er over 200 mutationer kendt i genet, som findes på kromosom 11 [3]. Resultatet af defekt eller manglende β -globindannelse er et relativt overskud af α -globiner, hvilket ødelægger forstadierne til de røde blodceller i knoglemarven, som leder til ineffektiv erythropoiese – altså ineffektiv dannelse af røde blodceller. Videre medfører dette kronisk anæmi, og som kompensation ekspanderer knoglemarven og bliver hyperaktiv. β -talassæmi medfører også et stærkt øget optag af jern fra tarmene, da kroppen ”tror”, den mangler jern. Virkeligheden er, at jern ikke kan bindes til hæmoglobin grundet den manglende eller defekte hæmoglobinsyntese, og at kroppen ofte derfor har overskud af jern [1,4].

Sygdommen manifesterer sig forskelligt og på forskellige tidspunkter i livet afhængigt af antallet og typen af mutationer. Tabel 1 angiver inddeling af sværhedsgrader for β -talassæmi.

Tabel 1: Inddeling af β -talassæmi sværhedsgrader

Sværhedsgrad	Genotype	Fænotype	Sygdomsgrad
Talassæmi major	β^0/β^0	Svær anæmi, kræver behandling fra tidlig barndom	Patienten dør i tidlig barndom uden blodtransfusioner
Talassæmi intermediær	β^+/β^+ eller β^0/β^+	Mild til moderat anæmi	Kan behøve blodtransfusioner
Talassæmi minor	β^+/β eller β^0/β	Mild eller ingen anæmi	Kan være asymptomatiske eller have lettere symptomer

β = ingen mutation. β^+ = mild mutation. β^0 = svær mutation.

2.1.1 Transfusionsafhængig β -talassæmi

Inddelingen i sværhedsgradsgraden af sygdommen gør det muligt at inddele patienterne i to kategorier baseret på deres behov for transfusion af røde blodceller (RBCT); 1) transfusionsafhængige (TD) og 2) non-transfusionsafhængige (NTD) [4]. Talassæmi major vil altid være TD-patienter, mens talassæmi intermediær både kan være NTD og TD. 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 også indikation for indledning af regelmæssige blodtransfusioner [2]. Denne protokol omhandler TD-patienter, da indikation for behandling med luspatercept omfatter denne population, jf. afsnit 2.3.

Initiale symptomer hos børn er bleghed, træthed, mistrivsel 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 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, osteoporose, hypogonadisme, diabetes mellitus, binyrebarkinsufficiens, hypothyroidisme og hypoparathyroidisme [2]. Hvis sygdommen ikke håndteres korrekt i tide, risikerer patienten at dø eller at udvikle alvorlige komplikationer, bl.a. i form af knogledeformiteter og vækstretardering, som kan få store konsekvenser senere i livet [4].

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 [5]. Levealderen afhænger dog meget af, hvilken behandling der er blevet givet, og hvornår behandling er opstartet. Som oftest dør TD-patienter på grund af hjertesvigt [5].

β -talassæmi er på verdensplan en af de mest almindelige arvelige sygdomme [6]. Den er mest almindelig i mellemøstlige lande, middelhavslandene, Centralasien, Indien, sydlige Kina og Fjernøsten. Den geografiske distribution har formentlig en evolutionær sammenhæng, da sygdommen og de genetiske bærertilstande beskytter mod infektion af malaria. I Danmark er sygdommen sjælden [6]. I Danmark har antallet af patienter med β -talassæmi været stigende igennem de sidste 20 år pga. øget immigration fra de nævnte områder. 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, viser nye danske tal [7].

Sygdommen forekommer med lige stor hyppighed hos mænd og kvinder. Fagudvalget vurderer, at der i Danmark findes 32 voksne med intermediær og major talassæmi. Heraf anslår fagudvalget, at ca. 10-15 af patienterne er transfusionsafhængige og derfor kandidater til luspatercept. Fagudvalget vurderer, at der diagnosticeres 1-2 nye patienter hvert år.

2.2 Nuværende behandling

Den eneste kurative behandling, der findes for patienter med β -talassæmi, er knoglemarvstransplantation [8]. Det er dog sjældent muligt at finde en matchende donor, og fagudvalget anslår, at ca. 20 % har matchende søskendedonor. I praksis udføres knoglemarvstransplantation nærmest aldrig på voksne, da risikoen for komplikationer er for stor. Børn med transfusionsafhængig β -talassæmi knoglemarvstransplanteres, hvis de har en forligelig søskendedonor [1].

Den nuværende behandling baserer sig på symptomlindrende behandling (best supportive care), hvilket inkluderer blodtransfusioner hver 2.-6. uge, for at afhjælpe anæmien og konsekvenserne heraf. Blodtransfusioner udføres på hospitalet og tager ca. 3-4 timer, afhængigt af mængden af blod, som patienten behøver. Transfusionen forbedrer patienternes anæmi, muliggør normale vækstforhold, nedsætter forstørrelse af milt og lever og hæmmer den erytroide knoglemarvseksponering, og dermed undgås skeletdeformiteter. Bivirkninger ved transfusionerne inkluderer øget infektionsrisiko, skader på blodårerne og yderligere forhøjet jern i kroppen. Det overskydende jern er giftigt for især de indre organer, hvilket kan føre til endokrine komplikationer, hjertesvigt og leverpåvirkning. Derfor tillægges jernkelerende behandling ved blodtransfusioner. Ved jernkelering kan det overskydende jern fra blodtransfusioner delvist udskilles, og man undgår, at jern ophobes i de indre organer. Jernkelering bør opstartes indenfor et år efter, transfusionerne er begyndt [1,4].

Der findes i nuværende dansk praksis tre jernkelerende lægemidler, og ofte er det nødvendigt at behandle med flere lægemidler 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 døgnet, hvorfor compliance til behandling gennem hele livet kan blive et 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 ofte ikke at varetage et (fuldtids)job. Dette som følge af mange hospitalsbesøg, gener ved behandling og manifestationen af sygdommen i kroppen.

Behandlingen er specialiseret på få hæmatologiske afdelinger i landet. 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.

2.3 Luspatercept

Luspatercept er det aktive stof i lægemidlet Reblozyl. Luspatercept er et rekombinant fusionsprotein, som består af *human activin receptor type IIb* (ActRIIb) fusioneret til FC-domænet af human IgG1.

Luspatercept binder flere TGF- β (transforming growth factor β) superfamilie ligander og hæmmer Smad2/3-signalering. Smad2/3-signalering er forhøjet ved β -talassæmi. Den forhøjede Smad2/3-signalering hæmmer celledeling og modning af røde blodlegemer. Ved luspatercepts hæmning af TGF- β -ligander fremmes normal modning af de røde blodlegemer i knoglemarven.

Luspatercept vurderes i *European Medicines Agency* (EMA) til følgende indikation:

- Behandling af voksne patienter, der har transfusionsafhængig anæmi associeret med β -talassæmi.

Luspatercept skal reducere behovet for blodtransfusioner og deraf forbedre patienternes livskvalitet.

Den anbefalede dosis er 1,0 mg/kg, administreret subkutant hver 3. uge på hospitalet. Dosis må maks. øges til 1,25 mg/kg hver 3. uge, hvis patienten ikke opnår respons, defineret som 1/3 reduktion i RBCT efter ≥ 2 efterfølgende behandlinger med luspatercept.

Luspatercept vurderes sideløbende med denne vurdering også til indikationen myelodysplastisk syndrom af Medicinrådet.

Luspatercept har i EMA *orphan drug* status.

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 1

Hvilken værdi har luspatercept + best supportive care sammenlignet med best supportive care for patienter med β -talassæmi, der har behov for blodtransfusioner?

Population

Transfusionsafhængige (TD) patienter ≥ 18 år diagnosticeret med β -talassæmi.

Intervention

1 mg/kg subkutant hver 3. uge + best supportive care.

Komparator

Best supportive care.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 2. Overvejelser om valg af effektmål fremgår af afsnit 3.2.1 og 3.2.2.

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 argumenteres for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 2: Effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på TranQoL	-
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36	5 point
Transfusionsbyrde	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel der opnår reduktion i RBCT på ≥ 33 %	25 %-point
			Gennemsnitlig reduktion i RBCT målt i antal og mængde fra baseline	33 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der oplever ≥ 1 uønsket hændelse af grad 3-4	10 %-point
			Kvalitativ vurdering af den generelle bivirkningsprofil	-
Jernophobning	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i myokardiel jern fra baseline	5 %-point
			Gennemsnitlig ændring af jern i leveren fra baseline	5 %-point

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

3.2.1 Kritiske effektmål

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 ikke anvendes et redskab til at måle livskvalitet.

Ansøger oplyser, at livskvalitet i studiet er opgjort med anvendelse af spørgeskemaet Transfusion-dependent Quality of Life (TranQoL) samt SF-36-spørgeskemaet.

TranQoL er et valideret spørgeskema, som relaterer sig til talassæmipatienter, der modtager RBCT [9]. Spørgeskemaet er lavet til både børn, forældre til børn/barn med talassæmi og voksne med talassæmi. Til voksne består TransQoL 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, og en positiv ændring fra baseline indikerer en forbedring. Patienter med β -talassæmi har i gennemsnit en score på ca. 60 point [10].

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 vurderer, at data fra begge værktøjer bør indgå i vurderingen af livskvalitet for at belyse effektmålet bedst muligt. 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 [11]. Fagudvalget vil vurdere data for livskvalitet undersøgt ved TranQoL narrativt, og ønsker derfor en opgørelse af effekten på samtlige domæner i værktøjet. Fagudvalget beder derudover ansøger indsende argumentation for mindste klinisk relevante forskelle for TranQoL.

3.2.2 Vigtige effektmål

Transfusionsbyrde

Transfusionsafhængige patienter modtager RBCT hver 2.-6. uge. Transfusionerne påvirker patienternes livskvalitet, de er tidskrævende og eksponerer patienten for risici, f.eks. infektioner og beskadigede blodårer. Samtidig skal patienterne ved RBCT behandles med jernkelerende lægemidler, som også er forbundet med bivirkninger og er med til at reducere patienternes livskvalitet, jf. afsnit 2.2. En reduktion i transfusioner forventes at forbedre patienternes livskvalitet samt reducere behovet for jernkelerende terapi. Fagudvalget anser derfor effektmålet som værende vigtigt for vurderingen af luspatercept.

Fagudvalget ønsker transfusionsbyrden vurderet på flere måder:

Andel som opnår minimum 33 % reduktion i RBCT fra baseline efter 6 måneder.

Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser hvor stor en andel som responderer på behandlingen, udtrykt ved hvor mange som opnår minimum 33% reduktion i transfusioner. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen, der opnår en reduktion på 33 %, er 25 %-point, svarende til at minimum 3-4 patienter i Danmark skal opnå en reduktion på 33 %.

Gennemsnitlig forskel i blodtransfusioner fra baseline til efter 6 måneder.

Forskellen i blodtransfusioner bør opgives som både antal og mængde (ml). Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for en gennemsnitlig reduktion i blodtransfusioner er 33%-point, svarende til en gennemsnitlig reduktion på 2-9 transfusioner om året pr. patient.

Bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at bivirkninger er et vigtigt effektmål for vurderingen af luspatercept, da behandlingen forventes at være vedvarende for patienter, som responderer. Bivirkningerne kan derfor have stor betydning for patienternes livskvalitet og compliance. Det er derfor vigtigt, at bivirkningsprofilen er håndterbar og ikke forringer patienternes livskvalitet yderligere, set i lyset af at behandlingen forventes at være langvarig, og

patienterne i forvejen er belastet af både deres sygdom og den nuværende behandling. Med nuværende behandling oplever ca. 20 % uønskede hændelser af grad 3-4.

Effektmålet ønskes opgjort som andelen, der oplever ≥ 1 alvorlige hændelse af grad 3-4. Fagudvalget vurderer, at når behandling tillægges best supportive care så forventeligt, at der vil forekomme flere uønskede hændelser. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel for patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig hændelse, bør være 10 procentpoint.

Fagudvalget ønsker desuden at foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med en opgørelse af alle bivirkninger, herunder også langtidsbivirkninger fra både det kliniske studie samt produktresuméet for lægemidlet. Fagudvalget ønsker specifikt, at ansøger forholder sig til følgende bivirkninger/hændelser: infektioner, smerter, tromboser, hyperuricemi og hypertension og ønsker, at ansøger angiver, hvordan de håndteres i relation til behandling med luspatercept.

Fagudvalget ønsker at vurdere data for bivirkninger efter længst mulig opfølgningstid.

Jernophobning i lever og hjerte

Reduktion af blodtransfusioner skulle gerne reducere jernophobning i de indre organer og nedsætte behovet for jernkelering. Ikke alle patienter har jernophobning i de indre organer, men for de, som har, er det betydningsfuldt, at det kan reduceres. Ophobning af jern i hjertet er årsag til en del af de komplikationer, som nedsætter patienternes levetid, f.eks. som følge af hjertesvigt, hvorfor effektmålet også kan ses som surrogat for overlevelse. Jernophobning i hjertet måles ved T2* MRI (magnetisk resonans scanning).

Leveren er et andet af de organer, som bliver ramt af sygdommen, da den er det primære depotorgan for jern. Patienterne er som følge af bl.a. jernoverskud i risiko for at udvikle skrumpelever samt leverkræft. Det er komplikationer, som er blevet mere hyppige i takt med, at behandlingen er blevet bedre, og patienterne lever længere. [4] Jernkoncentrationen i leveren måles ved MRI og angives som mg/g tør levervægt.

Fagudvalget vurderer, at jernophobning i hjerte og lever er et vigtigt effektmål i vurderingen for at vurdere, om behandlingen har potentiale til at nedsætte den giftige jernophobning samtidig med, at det reducerer transfusionsbyrden og jernkelering. Fagudvalget fremhæver, at det er vigtigt, at jernophobningen ikke stiger, og selv et lille fald vil være klinisk relevant inden for en kort tidsperiode.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som gennemsnitlig forskel fra baseline i jernophobning i hjerte og lever. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort efter længst mulig opfølgningstid og vurderer, at mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point inden for en tidshorizont svarende til studiets opfølgningstid.

Fagudvalget fremhæver, at det er vigtigt, at jernophobningen ikke stiger, og selv et lille fald vil være klinisk relevant inden for en kort tidsperiode.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor luspatercept er sammenlignet direkte med best supportive care.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel/fuldtekstartikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem luspatercept + best supportive care og best supportive care:

- A Phase 3, Double-Blind, Placebo Controlled Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatcept (ACE-536) in Adults With Transfusion Dependent B (B)-Thalassemia (NCT02604433)

Data for livskvalitet fra studiet er endnu ikke publiceret. Såfremt data for livskvalitet fra studiet kan indgå i ansøgningen, vurderer sekretariatet, at datagrundlaget er tilstrækkeligt til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

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 den relevante EPAR.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPAR.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (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 sensitivitetsanalyse 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 syntesemåde (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 sensitivitets- 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 Effekt på overlevelse

β -talassæmi er forbundet med reduceret levetid, også selvom patienten behandles. Dog er opfølgningstiden i studiet for kort til at vise en effekt på overlevelse. Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser, hvorledes luspatercept forventes at have en effekt på patienternes overlevelse. Hvis det ikke er muligt for ansøger at belyse, hvordan luspatercept forventes at påvirke patienternes overlevelse, ønsker fagudvalget, at ansøger indsender planer for, hvordan man vil følge og dokumentere udviklingen i overlevelsen for patienterne efter markedsføringen.

7.2 Antal hospitalsbesøg

Fagudvalget bemærker, at luspatercept skal administreres på et hospital hver 3. uge, og at der derfor er en risiko for, at det samlede antal hospitalsbesøg øges. Fagudvalget ønsker at vide, hvad der skal til for at patienter selv kan administrere luspatercept behandlingen hjemme. Det ville reducere patienternes ellers hyppige besøg på hospitalet og dermed forbedre deres livskvalitet samt frigive ressourcer hos det behandelende personale på hospitalet. Patienten ville f.eks. en uge efter behandling med luspatercept skulle ind og have behandling med RBCT, hvis behandlingen med RBCT var hver 4. uge. I tillæg til dette ønsker

fagudvalget at vide, om behandling med luspatercept kan tilrettelægges samtidig med RBCT, f.eks. hvis patienten får RBCT hver 3. uge

7.3 Differentiering af effekt på baggrund af sværhedsgrader

Fagudvalget ønsker, at ansøger indsender data, der kan belyse, om effekten af luspatercept på transfusionsbehovet er forskellig mellem patienter med forskellig sværhedsgrad.

7.4 Forhøjet risiko hos patienter med fjernet milt

Ca. 1/3 af de voksne danske patienter har fået fjernet deres milt som følge af deres sygdom. Fagudvalget bemærker, at patienter, der har fået fjernet milten, har forhøjet risiko for trombose, da milten normalt nedbryder gamle røde blodceller. Ansøger bedes indsende data, der belyser risikoen for trombose, håndteringen heraf og argumentation for, hvorvidt patienter, der har fået fjernet milten, er kandidater til behandlingen.

7.5 Potentiale for vedvarende transfusionsuafhængighed

Fagudvalget ønsker, at ansøger indsender data og argumentation, der kan belyse luspatercepts potentiale for vedvarende transfusionsuafhængighed.

7.6 Effekt på behovet for jernkelerende behandling

Fagudvalget ønsker, at ansøger indsender data og argumentation for, hvorledes effekten på transfusionsbyrden forventes at påvirke behovet for jernkelerende behandling.

7.7 Opstart, monitorering og seponering

Fagudvalget vil formulere forslag til kriterier for opstart, monitorering af effekt og seponering af luspatercept i vurderingsrapporten.

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) TUKTS. 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. 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.
5. 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.
6. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. Bd. 391, *The Lancet.* Lancet Publishing Group; 2018. s. 155–67.
7. 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;Volume 12:485–95. Tilgængelig fra: <https://www.dovepress.com/prevalence-of-congenital-hemolytic-disorders-in-denmark-2000ndash2016-peer-reviewed-article-CLEP>
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. s. 536–41. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752139>
9. 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;164(3):431–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180641>
10. 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>
11. 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;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 udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Kasper Røikjær Jensen Afdelingslæge	Region Nordjylland
Henrik Frederiksen Professor, overlæge	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff Overlæge	Region Sjælland
Klaus Rieneck Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Ane Hornbæk Mortensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Pernille Just Vinholt Overlæge	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Birgitte Lausen Overlæge	Inviteret af formanden
<i>Kan ikke udpege en kandidat der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
<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
Sekretariatets arbejdsgruppe: Dorthea E. Christiansen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Karen Kleberg Hansen (specialkonsulent) Christian Greves Beck (sundhedsøkonom) Camilla Nybo Holmberg (sundhedsøkonom) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	1. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.