

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af emicizumab til behandling af hæmofili A med inhibitor mod faktor VIII

Handelsnavn	Hemlibra
Generisk navn	Emicizumab
Firma	Roche
ATC-kode	B02BX06
Virkningsmekanisme	Monoklonalt modificeret immunoglobulin G4 (IgG4).
Administration/dosis	De første 4 uger: 3 mg/kg subkutan en gang ugentlig. Herefter 1,5 mg/kg en gang ugentligt (vedligeholdelsesdosis).
Forventet EMA Indikation	Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A with factor VIII inhibitors.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	7. marts 2018 8. marts 2018 16018 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Emicizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk merværdi af emicizumab.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser	11
7	Referencer	11
	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	12

Forkortelser

ABR:	Årlig blødningsrate
APCC:	<i>Activated prothrombin complex concentrate</i> . Plasmaderiveret FVIII-by-passingagent, der indeholder en kombination af koagulationsfaktorer
BPA:	<i>Bypassing agents</i>
CI:	Konfidensinterval
DVT:	Dyb venetrombose
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System)
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL:	Hemophilia-Specific Quality of Life Index
ITI:	Immuntolerancebehandling
PTP:	<i>Previous Treated Patients</i> (over 50 behandlingsdage)
PUP:	<i>Previous Untreated Patients</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
rFVIIa:	Rekombinant aktiveret FVIIen FVIII og FIX <i>by-passing agent</i>
SD:	Standardafvigelse

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af emicizumab med henblik på anbefaling som mulig standardbehandling til patienter med hæmofili A og inhibitor mod koagulationsfaktor VIII (FVIII). I protokollen defineres population, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende emicizumab modtaget den 26. januar 2018.

Protokollen danner grundlag for vurderingen af den kliniske merværdi af emicizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en sammenlignende analyse mellem emicizumab og *Activated prothrombin complex concentrate* (APCC) af både absolutte og relative værdier for den angivne population i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Ved indsendelse af den endelige ansøgning skal Medicinrådets ansøgningsskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside, anvendes.

2 Baggrund

Hæmofili A er medfødt mangel på FVIII, som ubehandlet vil medføre spontane led- og muskelblødninger samt livstruende blødninger ved traumer og kirurgi. Gentagne ledblødninger vil medføre svære ledforandringer og invaliditet. Behandlingen består af infusion af rekombinant fremstillet FVIII.

Op til 35 % af de tidligere ubehandlede patienter (PUP, *previously untreated patients*) udvikler antistoffer (inhibitor), hvilket gør faktorproduktet uvirksomt. Patienter med inhibitor har derfor stor risiko for blødningsepisoder. Inhibitor ses relativt sjældent hos tidligere behandlede patienter (*Previous Treated Patients, PTP.*), men er fx set ved skift til et andet FVIII-præparat [1,2].

I 2016 var der registreret i alt 388 patienter med hæmofili A ved de to hæmofilicentre i hhv. Aarhus og København [1].

Fagudvalget skønner, at der aktuelt er cirka 10 patienter med inhibitor mod FVIII i Danmark, hvor emicizumab kunne være en relevant behandling. Incidensen vurderes at være ét nyt tilfælde hver tredje år.

2.1 Nuværende behandling

Patienter, som har udviklet inhibitor, vil i Danmark blive tilbudt immuntolerancebehandling (ITI) med daglige infusioner af store doser FVIII (op til 200 IE/Kg per dag), indtil inhibitor titer er under 0,6 BU/L, og halveringstiden af FVIII er normal [1,2]. Formålet med ITI er, at patienten genvinder tolerance overfor sit vanlige FVIII-produkt. Det er en krævende behandling for patienten, som ikke alle ønsker eller er i stand til at gennemføre. Succesraten for ITI-behandling er omkring 70 % og kan tage op til tre år [1].

Blødningsepisoder under ITI behandles med såkaldte by-passing agents (BPA). I henhold til den gældende RADS-behandlingsvejledning (november 2016) anbefales det rekombinant aktiverede Faktor VII-produkt eptacog alfa (rFVIIa, NovoSeven) som 1. valg ud fra en principbeslutning om at anbefale rekombinante produkter fremfor plasmaderiverede produkter. Det plasmaderiverede APCC (Feiba) kan overvejes ved dårlig hæmostatisk effekt eller behov for længere doseringsinterval [1].

Patienter med høj blødningsrisiko, som ikke kan opnå succesfuld ITI-behandling, vil ifølge de nordiske retningslinjer for hæmofili kunne tilbydes *profylakse* med APCC eller rFVIIa [2]. I Danmark er kun APCC godkendt til profylakse [3]. Dosering er som udgangspunkt 100 IE/kg hver 2. dag [2,3].

2.2 Emicizumab

Emicizumab er et rekombinant, humaniseret, monoklonalt modificeret immunoglobulin G4, som binder sig til faktor IXa og X, hvorved det efterligner funktionen af den manglende FVIII. Emicizumab er godkendt til rutineprofylakse hos patienter med hæmofili A med inhibitor mod FVIII. Emicizumab kan hverken anvendes on demand (dvs. behandling kun ved opstået blødning) eller til behandling af blødninger under profylakse med emicizumab.

Anbefalet dosis er 3 mg/kg én gang ugentligt i de første fire uger (loading dose), efterfulgt af 1,5 mg/kg én gang ugentligt (vedligeholdelsesdosis), administreret som subkutan injektion [4]. Emicizumab kan anvendes i alle aldre, og der er ikke behov for dosisjustering hos børn, ældre ≥ 65 år, eller patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Fagudvalget bemærker, at emicizumab ikke fjerner inhibatoren mod FVIII. Det er aktuelt uvist, om man kan give ITI-behandling samtidig med emicizumab. Dette betyder, at patienten – indtil videre – skal fortsætte i profylakse med emicizumab på ubestemt tid. Herudover vil blødninger, som opstår under profylakse med emicizumab, stadig skulle behandles med BPA. I Danmark er rFVIIa 1. valg, og på baggrund af bivirkningsprofilen ved emicizumab (jf. ansøgers foreløbige ansøgning) vil rFVIIa være behandlingsvalget som BPA i kombination med emicizumab.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk merværdi af emicizumab

Hvad er den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med emicizumab ift. profylaktisk behandling med APCC hos patienter med inhibitor mod FVIII, som ikke er i ITI-behandling?

Population

Patienter med inhibitor mod FVIII, hvor ITI-behandling ikke har været mulig, eller ikke har været succesfuld.

Intervention

Emicizumab 1,5 mg/kg ugentlig (3 mg/kg ugentlig de første 4 uger)
(+ rFVIIa ved blødning 90 mikrog/kg gentaget hver 2. time i alt 3 gange).

Komparator

APCC (Feiba) 100 IE/kg hver 2. dag
(+ APCC 200 IE/kg/døgn ved blødning).

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1: Valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
ABR α	Kritisk	Alvorligt symptom	Median antal blødninger per patient i studiet omregnet til per år (desuden ønskes oplyst det totale antal blødninger per studie)	5 blødninger per år per patient
Alvorlig tromboemboli	Kritisk	Alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 per 100 patienter per år
Mindre alvorlig tromboemboli	Vigtig	Ikke-alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 per 100 patienter per år
Behandlingsophør pga. bivirkninger	Vigtigt	Alvorlig bivirkning	Andel patienter	5 %
Anafylaksi	Vigtig	Alvorlig bivirkning	Antal hændelser	2 hændelser per 100 patienter per år
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	EQ-5D HAEMO-QOL/HAEMO-AQOL	0,5 SD inden for samme skala

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Bemærk, at populationen også ønskes opdelt efter, om patienterne tidligere har været i profylakse eller on demand behandling med BPA, og at effekten af både intervention og komparator skal angives separat for hver population, jf. afsnit 5.

α Alle blødninger rapporteret i studierne – både behandlede og ikke-behandlede blødninger – skal indgå i opgørelsen. Idet der forekommer forskellige måder at opgøre ABR på, både historisk set og imellem studier, ønskes en detaljeret beskrivelse af, hvordan ABR er opgjort i de forskellige studier.

Den samlede kliniske merværdi af emicizumab baseres på en tidshorisont på min. 6 måneder. Ved sammenligningen af effekt og komparator skal der tages hensyn til evt. forskelle i studiernes varighed.

Kritiske effektmål

Årlig blødningsrate (ABR)

Ledske (hæmofiliartropati) som følge af gentagne ledblødninger udvikles over årtier og er derfor ikke et realistisk effektmål i prospektive kliniske studier. I stedet opgør studierne ABR, som reflekterer det samlede antal blødninger pr. år. ABR omfatter både spontane blødninger, ledblødninger og livstruende blødninger eller behandlede versus ikke-behandlede blødninger. Ved sammenligning af ABR på tværs af studier, skal man være opmærksom på, at ABR kan være rapporteret forskelligt. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse af samtlige rapporterede blødninger i studierne (både behandlede og ikke-behandlede) for både lægemidlet og komparator. ABR ønskes rapporteret som den mediane værdi fremfor den gennemsnitlige værdi, da selv få patienter med høj blødningsrate vil kunne påvirke gennemsnittet betydeligt. 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. Patienter med inhibitor har stor risiko for blødningsepisoder. Fagudvalget finder på denne baggrund, at en forskel i median ABR på 5 er klinisk relevant. Fagudvalget ønsker desuden oplyst, hvordan ikke-behandlede blødninger er defineret i de kliniske studier af emicizumab.

Alvorlig tromboemboli

I de kliniske studier af emicizumab er der set en øget forekomst af tromboemboliske episoder. Dette kan skyldes en interaktion ved APCC, som er anvendt til behandling af blødningsepisoder opstået under behandling med emicizumab. Det er derfor relevant at skelne imellem tromboemboliske episoder, som er opstået under hhv. monoterapi med emicizumab og ved samtidig anvendelse af APCC. Tromboemboli ønskes opdelt i alvorlige og mindre alvorlige episoder (iht. næste afsnit).

Alvorlig tromboemboli omfatter proksimal dyb venetrombose (DVT), lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller vitale organer.

Størrelsen af risikoen skal opvejes imod, at der er tale om en patientgruppe med en meget høj blødningsrisiko. Patientgruppen er lille og observationstiden kort. Fagudvalget vurderer derfor, at 2 tilfælde af alvorlig tromboemboli per 100 patienter per år er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Mindre alvorlig tromboemboli

I tillæg til de alvorlige hændelser ønsker fagudvalget også specifikt at få rapporteret antallet af mindre alvorlige tromboemboliske hændelser, herunder superficiel trombophlebit, kateterrelateret trombose og distal DVT. Ligesom for de alvorlig tromboemboliske hændelser finder fagudvalget, at to tilfælde per 100 patienter per år vil blive vurderet klinisk relevant.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Da typen af bivirkninger er lidt forskellig mellem emicizumab og APCC, er det relevant at anvende et mål, som opgør den samlede byrde af klinisk relevante bivirkninger. Behandlingsophør pga. bivirkninger afspejler, hvorvidt bivirkninger er af betydning for patienten i en sådan grad, så behandlingen ikke kan fortsætte, og vurderes her som et vigtigt effektmål.

Anafylaksi

Anafylaksi udgør en alvorlig bivirkning. Derfor vil fund af ét tilfælde i studier af denne størrelse og varighed vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk. Fagudvalget finder derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er to tilfælde af anafylaksi per år per 100 patienter.

Livskvalitet

Ugentlig profylakse med subkutan injektion af emicizumab fremfor daglige infusioner med APCC vil, uanset effekt på blødningsraten, kunne påvirke patientens livskvalitet, der her anses som et vigtigt effektmål.

Til måling af livskvalitet hos hæmofilipatienter anvendes forskellige redskaber i de forskellige kliniske studier. Data for livskvalitet ønskes målt på ét af følgende redskaber:

- EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) er et generisk spørgeskema til vurdering af livskvalitet. Det består af 5 spørgsmål om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, 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) fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).
- 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).

En standardafvigelse (SD) på 0,5 inden for samme skala har historisk vist sig at have næsten universel relevans som mindste klinisk relevante forskel på helbredsrelateret livskvalitet på tværs af adskillige sygdomme [5].

Fagudvalget finder, at en forskel mellem standardafvigelser (SD) på 0,5 mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Mindre vigtige effektmål

Andre bivirkninger

Den hyppigste alvorlige bivirkning af emicizumab er tromboemboli og trombotisk mikroangiopati, som fagudvalget har valgt at vurdere særskilt som et kritisk effektmål. For APCC er allergiske reaktioner (overfølsomhed, udslæt mv) rapporteret som almindelige men sjældent alvorlige bivirkninger. For begge præparater ses reaktioner fra hhv. injektions/infusionsstedet. Da bivirkningsprofilerne er forskellige, har fagudvalget valgt "behandlingsophør pga. bivirkninger" som et vigtigt effektmål for bivirkninger af betydning for patienten. Andre bivirkninger vil derfor ikke indgå i vurderingen.

Langtidsbivirkninger

Der er aktuelt ingen langtidsdata for emicizumab, hvorfor langtidsbivirkninger ikke vil indgå som egentligt effektmål. Overvejelser om mulige langtidsbivirkninger er ikke desto mindre meget relevante, da der er tale om en ny behandlingsmodalitet, som kun er afprøvet på et meget lille patientantal, og der er lagt op til, at behandlingen kan være livslang. Fagudvalget vil derfor i alle tilfælde have risikoen for mulige langtidsbivirkninger i mente, når der efterfølgende udarbejdes en fælles regional behandlingsvejledning.

Adhærens

Der er generel konsensus om, at doseringshyppighed kan have betydning for adhærens. APCC gives som infusion hver 2. dag. Til sammenligning doseres emicizumab subkutan 1 gang ugentlig, og udgør derved en mindre behandlingsbyrde for patienten. Det kan i teorien bidrage til bedre adhærens. Det er fagudvalgets opfattelse, at en relevant forskel i adhærens vil afspejle sig som en bedre effekt i form af færre blødninger, samt at en væsentlig reduktion i behandlingsbyrde vil vise sig i form af bedre livskvalitet. Adhærens som et selvstændigt effektmål anses derfor som mindre vigtigt.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library). Specifikt for komparator (APCC) skal litteratursøgningen gå minimum 25 år tilbage, hvilket afspejler den foreliggende litteratur på komparator.

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Emicizumab Hemlibra	Hemophilia A and inhibitor Haemophilia A and inhibitor
APCC Feiba Bypassing agents	

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Alle prospektive interventionsstudier af intervention og komparator publiceret min. 25 år tilbage skal inkluderes, såfremt de er gennemført hos den i protokollen specificerede population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller bivirkningsmål. Studier som alene omfatter on-demand behandling (og ikke profylakse) kan ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Populationen skal opdeles efter, om patienterne tidligere har været i profylakse eller on-demand behandling (behandling ved opstået blødning) med BPA, og effekten af både intervention og komparator skal angives separat for hver population. Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål, hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion = $30 - 30 * 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

I RADS behandlingsvejledning er der foretaget en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Fagudvalget finder, at disse forhold også er relevante at belyse for emicizumab.

Fagudvalget vil derfor gerne have oplyst følgende forhold for emicizumab:

- Virusinaktivering (ved fremstilling af faktorprodukt)
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Infusionshastighed
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang og forhold omkring bortskaffelse)
- Medfølgende utensilier (spritswap, kanyler, plaster).

Den vægtbaserede dosering af emicizumab medfører en potentiel risiko for medicinspild, da det ikke altid er muligt at ramme den præcise vægt med de tilgængelige styrker. Fx vil man for et barn, som vejer 10 kg, skulle kassere halvdelen af medicinen ved anvendelse af den lavest tilgængelige styrke (30 mg). For en person på 85 kg vil man skulle anvende to forskellige styrker (150 mg og 30 mg), hvilket vil medføre, at man i teorien vil skulle kassere 1/3 del af medicinen i beholderen med den laveste styrke.

Fagudvalget ønsker derfor oplysninger om:

- Omfanget af medicinspild som følge af den vægtbaserede dosering, idet fagudvalget skønner, at der er potentielle kandidater til behandlingen inden for et spænd på 10 til 85 kg kropsvægt.
- Mulighed for at tilpasse den vægtjusterede dosis til de faktisk tilgængelige styrker.

7 Referencer

1. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. RADS november 2016. <http://rads.dk/media/4111/bgn-haemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Nordic Hemophilia Guidelines. http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf
3. Feiba produktresume. 12. December 2017. Se www.produktresume.dk
4. Hemlibra SPC FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761083s000lbl.pdf
5. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41:582–92.

Bilag 1: 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
Anne-Mette Hvas Professor, overlæge – fra 7.3-18	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
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig), Madina Saidj (sundhedsvidenskabelig konsulent), Ilse Linde (koordinator), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder).