

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende liposomal bupivacain til behandling af postoperative smerter



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 sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet 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 vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, 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 den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. april 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	112985
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	5
2.1	Akutte postoperative smerter	5
2.2	Liposomal bupivacain.....	6
2.3	Nuværende behandling	6
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	8
3.4	Effektmål.....	8
3.4.1	Kritiske effektmål	9
3.4.2	Mindre vigtige effektmål.....	11
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning.....	14
6.	Evidensens kvalitet	17
7.	Andre overvejelser	17
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	17
9.	Referencer	18
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11.	Versionslog	20
12.	Bilag.....	21
	Bilag 1: Søgestrengene	21



1. Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i> (uønsket hændelse)
AR:	<i>Adverse reaction</i> (lægemiddelrelateret bivirkning)
AUC:	<i>Area under the curve</i> (areal under kurven)
CI:	<i>Confidence Interval</i> (konfidensinterval)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> (system til at vurdere evidens)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HTA:	<i>Health Technology Assessment</i> (medicinsk teknologivurdering)
IASP:	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LAST:	<i>Local anaesthetic systemic toxicity</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSAID:	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i> (non-steroidale antiinflammatoriske midler)
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS:	Numerisk rangskala
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> (population, intervention, komparator og effektmål)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	<i>Randomised Controlled Trial</i> (randomiseret kontrolleret studie)
RR:	Relativ risiko



SAE: *Serious adverse event* (alvorlig uønsket hændelse)

SMD: *Standardized Mean Difference*

VAS: Visuel Analog Skala

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 15. april 2021



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Pacira BioSciences Inc., som ønsker, at Medicinrådet vurderer liposomal bupivacain EXPAREL til akutte postoperative smerter. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 3. juli 2020. Pacira BioSciences Inc. fik forhåndsgodkendelse (*positive opinion*) i EMA den 17. september 2020.

2.1 Akutte postoperative smerter

Et operativt indgreb medfører lokal vævsskade, som resulterer i inflammation i vævet og potentiel beskadigelse af nerver eller nerveender. Herved aktiveres nervefibre, som sender signal til hjernen og giver patienten en oplevelse af smerte [1,2].

I det postoperative forløb skelnes der mellem akutte og kroniske smerter. Kroniske postoperative smerter defineres af *International Association for the Study of Pain* (IASP) som smerte varende mere end 3 måneder fra operation (eller andet vævstraume) [3,4]. Akutte postoperative smerter vil oftest vare få dage til få uger og vise sig med forskellig hyppighed og intensitet alt afhængig af, hvilket kirurgisk indgreb der er foretaget. Behandlingskrævende akutte postoperative smerter kan skyldes både større og mindre kirurgiske indgreb, hvor smerterne typisk vil være mest intense de første 24 timer efter en operation og herefter aftage i styrke. For patienten er det afgørende, at der opnås tilstrækkelig smertedækning, idet væsentlige akutte smerter foruden det smerterelaterede ubehag også kan påvirke bl.a. søvn og koncentrationsevne. Smerter kan desuden forhindre hurtig og effektiv mobilisering efter operationen. Det er dog ikke altid muligt at opnå tilstrækkelig smertedækning med de nuværende smertelindrende lægemidler (analgetika), ligesom nogle analgetika kan medføre uacceptable bivirkninger [5].

Formålet med den postoperative akutte smertebehandling er at fremme den såkaldte funktionelle rehabilitering, dvs. dels at opnå tilstrækkelig smertedækning og dels at fremme patientens mobilisering. Akutte postoperative smerter behandles med forskellige analgetika: primære analgetika, regionalanalgesi eller en kombination af disse. Primære analgetika er paracetamol, NSAID (non-steroide antiinflammatoriske midler) samt opioider. Regionalanalgesi er lokalbedøvende præparater, som hæmmer smertesignaler fra nerveender, nerver eller rygmarv.

Der foreligger ikke præcise danske opgørelser af hyppighed og intensitet af postoperative smerter på tværs af alle kirurgiske indgreb. Jf. Landspatientsregistrets opgørelser [6] foretages der omkring 2.000.000 operationer på årsbasis i Danmark, hvoraf ca. to tredjedele er ambulante operationer, inklusive tandekstraktioner. Akutte postoperative smerter repræsenterer dog kun et væsentligt klinisk problem for en del af disse indgreb, og lokalanalgesi med f.eks. liposomal bupivacain vil langt fra være relevant for alle typer indgreb.



2.2 Liposomal bupivacain

Liposomal bupivacain med handelsnavnet Exparel liposomal er godkendt af EMA med følgende indikation:

“EXPAREL liposomal er indiceret som plexus brachialis-blokade eller nervus femoralis-blokade til behandling af postoperative smerter hos voksne og som infiltrationsanæstesi til behandling af somatiske postoperative smerter på grund af små til mellemstore operationssår hos voksne”.

Plexus brachialisblokaden er en blokade af det nervebundt, der forsyner overekstremiteten og dens muskler. Femoralnerveblokaden bedøver dele af hoftelæddet, muskulaturen og huden på forsiden af låret, forreste del af knæleddet samt huden på indersiden af underbenet.

Dosis af lægemidlet afhænger af operationsstedets størrelse, mængden, der er nødvendig for at dække operationsområdet, og individuelle patientfaktorer, dog anvendes maksimalt 266 mg (20 ml ufortyndet lægemiddel). I de indsendte studier er der anvendt mellem 76 og 266 mg i en injektionsvolumen på mellem 8 og 80 ml. Bupivacain er et velkendt og hyppigt anvendt lokalanalgetisk præparat af amid-typen [7]. Liposomal bupivacain er en ny formulering, hvor multivesikulære liposomer agerer vehikel for det aktive stof (bupivacain). Vehiklerne frigiver gradvist bupivacain, hvormed den periode, som bupivacain er til stede i det relevante væv, forlænges. Hensigten med formuleringen er, at der ved en enkelt administration af lægemidlet opnås en længere virkningsvarighed end for øvrige lokalanalgetika, og at patienten dermed har færre smerter i det postoperative forløb.

Liposomal bupivacain er ikke godkendt til andre indikationer.

2.3 Nuværende behandling

Behandlingsmulighederne i den postoperative smertebehandling afhænger i vid udstrækning af, hvilket kirurgisk indgreb der er tale om, ligesom behandlingen tilpasses patientens individuelle behov.

Lokalbedøvende midler anvendes ved regional analgesi, herunder bl.a. ved infiltrationsanalgesi og perifere nerveblokader. Ved infiltrationsanalgesi, som er den mest anvendte teknik, infiltreres lægemidlet i vævet rundt om det kirurgiske område. Ved perifere nerveblokader indsprøjtes lægemidlet rundt om nerven, hvorved der opnås en bedøvende effekt i nervens udbredelsesområde perifert for injektionsstedet [8]. Ropivacain og bupivacain er blandt de præparater, som har længere virkningsvarighed [7]. Såfremt liposomal bupivacain ibrugtages, vil det typisk erstatte eller supplere brugen af disse lægemidler.

Som led i den postoperative smertebehandling kan der anvendes primære analgetika, såsom paracetamol og NSAID-præparater, evt. med supplement af steroid. Ved fortsat



smerteproblematik kan der tilføjes opioid-præparater, men grundet hyppigt forekommende bivirkninger såsom kvalme, forstoppelse og bevidsthedspåvirkning tilstræbes det at begrænse anvendelsen af disse [5].

I dansk klinisk praksis er der kun en snæver indikation for femoralnerveblokade, idet blokade af femoralnerven ikke anvendes ved operationer, hvor postoperativ mobilisering er vigtig. Fagudvalget forventer derimod en bredere anvendelse for plexus brachialisblokaden og infiltrationsanalgesi. Det er ikke muligt for fagudvalget at fastslå antallet af årlige kirurgiske indgreb, hvor liposomal bupivacain kan benyttes til enten plexus brachialisblokade, femoralnerveblokade eller som infiltrationsanalgesi. Dette skyldes, at brug af lægemidlet i meget stor grad vil afhænge af den individuelle patient, operationstypen og den enkelte klinikers vurdering. Fagudvalget skønner dog, at liposomal bupivacain vil kunne erstatte en betydelig del af det årlige forbrug på ca. 22 millioner mg standard bupivacain og ropivacain.

3. Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har liposomal bupivacain sammenlignet med anden lokalanalgesi til patienter med postoperativ smerte, når det anvendes som lokal infiltrationsanalgetika ved små eller mellemstore operationssår?

Population

Voksne patienter, der undergår en operation, som medfører en betydende smerteproblematik, der rækker udover 24 timer, hvor lokal infiltrationsanalgetika anvendes, og hvor et lille eller mellemstort operationssår forventes.

Intervention

Liposomal bupivacain.

Komparator

Bupivacain eller ropivacain.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.



3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har liposomal bupivacain sammenlignet med anden regionalanalgesi til patienter med postoperativ smerte, når det anvendes som femoral nerveblokade?

Population

Voksne patienter, der undergår en operation, som medfører en betydende smerteproblematik, der rækker udover 24 timer, hvor femoralisblokade anvendes, og hvor postoperativ mobilisering ikke er afgørende eller tilladelig af hensyn til helingsprocessen, eksempelvis ved amputationer og operationer på knæskallen.

Intervention

Liposomal bupivacain.

Komparator

Bupivacain eller ropivacain.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har liposomal bupivacain sammenlignet med anden regionalanalgesi til patienter med postoperativ smerte, når det anvendes som brachial plexusblokade?

Population

Voksne patienter, der undergår større overekstremitetskirurgi, hvor en smerteproblematik rækker udover 24 timer.

Intervention

Liposomal bupivacain.

Komparator

Bupivacain eller ropivacain.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.4 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Postoperative smerter	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Gns. for areal under kurven (AUC) for NRS- eller VAS-rating af smerteintensitet op til 96 timer efter operation	30 %
			Gns. NRS- eller VAS-score af smerteintensitet 24 og 48 timer efter operation	Monoterapistudier: 2 point (0-10 skala) eller 20 point (0-100 skala) Polyterapistudier: 1 point (0-10 skala) eller 10 point (0-100 skala)
Behov for postoperativ smertebehandling	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med behov for postoperativ smertebehandling med opioider	20 %-point
			Gns. mængde IV-morfin-ækvivalente enheder administreret 48 timer postoperativt	Monoterapistudier: 20 mg Polyterapistudier: 10 mg
Uønskede hændelser/ bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med en eller flere alvorlige uønskede hændelser (SAEs) 0-30 dage efter operation.	1 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsdata	

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.4.1 Kritiske effektmål

Postoperative smerter

Væsentlige akutte smerter efter et kirurgisk indgreb kan i sig selv være til stor gene for patienten. Udover det smerterelaterede ubehag påvirkes søvn, appetit, koncentrationsevne mv. Dertil kommer, at smerter ofte helt eller delvist forhindrer en hurtig og effektiv mobilisering efter operationen, hvilket kan forlænge indlæggelsen og medføre funktionsnedsættelse. Derfor anser fagudvalget effektmålet som kritisk. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort på følgende vis:

1. Gennemsnitlig AUC for smerteintensitet indsamlet med enten Numerisk Rangskala (NRS) eller Visuel Analog Skala (VAS) op til 96 timer efter operationen. NRS og VAS er begge måleredskaber til vurdering af smerteintensitet. Ved brug af NRS graduerer patienten sin oplevelse af smerten målt på en skala fra 0 – 10, hvor 10 er værst tænkelig smerte. Ved brug af VAS markerer patienten sin smertefølelse på en 100



mm lang horisontal linje med endepunkterne ingen smerter og værst tænkelige smerter. Der findes ikke veletablerede MKRF for smerteintensitet opgjort ved AUC, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 30 % i AUC for NRS- eller VAS-rating af smerteintensitet er klinisk relevant. Hvis der foreligger opgørelser senere end 96 timer efter operation, skal dette vedlægges ansøgningen som supplerende materiale.

2. Gennemsnitlig smerteintensitet målt med NRS eller VAS 24 og 48 timer efter operation. Da effekten af den postoperative smertebehandling skal ses i relation til anden administreret smertebehandling, har fagudvalget fastsat MKRF ift. til både monoterapistudier og polyterapistudier. Monoterapistudier defineres som studier, hvor der ikke systematisk administreres anden smertebehandling end interventionen. Polyterapistudier defineres som studier, hvor interventionen administreres sammen med anden fast smertebehandling, eksempelvis paracetamol og NSAID. Det er fagudvalgets erfaring, at der i monoterapistudier oftest påvises større effekt end i polyterapistudier, men at denne effekt ikke altid er repræsentativ for effekten i klinisk praksis, hvor patienterne ofte modtager anden smertebehandling end lokalanalgetika. Derfor vurderer fagudvalget, at MKRF skal sættes højere ved monoterapistudier. Der findes ikke veletableret MKRF, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 2 point (0-10 skala) eller 20 point (0-100 skala) for monoterapistudier er klinisk relevant. Ligeledes vurderer fagudvalget, at en forskel på 1 point (0-10 skala) eller 10 point (0-100 skala) for polyterapistudier vil være klinisk relevant.

Effekt målet opgøres som en samlet vurdering baseret på gennemsnitlig AUC for NRS- eller VAS-rating af smerteintensitet og den gennemsnitlige smerteintensitet målt med NRS eller VAS. De absolutte scorer for NRS og VAS skal ligge over 3 for NRS og over 30 for VAS, før en ændring i AUC og i gennemsnitlig smerteintensitet 24 og 48 timer efter operation for NRS- eller VAS-rating kan betragtes som klinisk relevant.

Behov for postoperativ smertebehandling med opioider

Ved moderate til svære postoperative smerter er behandling med opioider indiceret. Grundet bivirkninger såsom kvalme, opkastning, obstipation, bevidsthedspåvirkning, sedation, hudkløe, respirationsdepression samt vanedannende virkning m.fl., tilstræbes det at administrere opioider ved den laveste effektive dosis og i kortest mulig tid. Fagudvalget finder det klinisk relevant, at patienten kan smertedækkes i længere tid og mere effektivt af det lokalanalgetiske præparat, der anvendes i bedøvelsesøjemed. Effekt målet betragtes derfor som kritisk og opgøres på følgende måde:

1. Andel patienter med behov for postoperativ smertebehandling med opioider. Der findes ikke en veletableret MKRF for dette effektmål, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 %-point er klinisk relevant.
2. Gennemsnitlig mængde af IV-morfin-ækvivalente enheder administreret 48 timer postoperativt. Der findes ikke en veletableret MKRF for dette effektmål, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 mg og 10 mg for henholdsvis mono- og polyterapistudier er klinisk relevant.



Uønskede hændelser og bivirkninger

Uønskede hændelser er uanset deres kausalitet med administrerede lægemidler generende for patienter og kan i det postoperative forløb forsinke bedring og genoptræning. De fleste uønskede hændelser i det akutte postoperative forløb forårsages af øvrige faktorer end den anvendte bedøvelse, herunder komplikationer relateret til operationen, infektioner samt bivirkninger fra andre smertestillende præparater. Derfor kan en evt. opioidbesparende effekt af liposomal bupivacain potentielt reducere det samlede antal uønskede hændelser grundet færre opioidrelaterede bivirkninger, selv om denne reduktion ikke direkte relaterer sig til det anvendte lokalanalgetikum. Fagudvalget ønsker af disse årsager effektmålet opgjort på flere forskellige måder:

1. Andelen af patienter med en eller flere alvorlige uønskede hændelser (SAEs) 0-30 dage efter operation. Fra et patientperspektiv kan alvorlige uønskede hændelser variere fra en kortvarig men alvorlig helbredsrelateret episode til potentielt livslang reduktion af generelt helbred. Flertallet af hændelser forventes ikke at være relaterede til bedøvelsesproceduren. Der findes ikke en veletableret MKRF for dette effektmål, men fagudvalget vurderer, at en forskel på 1 %-point er klinisk relevant. Dette skyldes, at lægemidlet skal anvendes til anæstesi til elektiv/ikke-hastende kirurgi på ikke-malign basis med små til mellemstore sår, og en stigning i antallet af livstruende alvorlige bivirkninger på selv 1 %-point vil derfor være uacceptabel.
2. En kvalitativ gennemgang af bivirkningsdata. Fagudvalget ønsker at foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for liposomal bupivacain med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, type, hyppighed og håndterbarhed. Ansøger bedes derfor bidrage med en opgørelse og narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen baseret på studier, produktresuméet og EPAR'en. Såfremt ansøger har data på disse variable, ønsker fagudvalget en opgørelse over andelen af patienter, som oplever systemiske reaktioner (LAST; local anaesthetic systemic toxicity), anafylaktiske reaktioner, neurologiske manifestationer eller kardiovaskulær påvirkning. For alle studier, hvorfra ansøger anvender data til besvarelsen af de kliniske spørgsmål, skal ansøger redegøre for den metode, som er anvendt til opgørelsen af SAEs.

3.4.2 Mindre vigtige effektmål

Livskvalitet

Fagudvalget har taget stilling til livskvalitet som muligt effektmål. Fagudvalget vurderer, at patienternes livskvalitet primært vil afhænge af, hvor succesfuldt patientens kirurgiske indgreb har været. Patientens behandling af den postoperative smerte er kortvarig og forventes ikke at påvirke patientens livskvalitet i særlig grad. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet er mindre vigtigt i vurderingen af lægemidlet.

Indlæggelsesvarighed og genindlæggelse

Fagudvalget vurderer, at den samlede indlæggelsestid og risiko for genindlæggelse i stor grad vil afhænge af typen af det kirurgiske indgreb og af, hvor succesfuldt indgrebet har været. Patientens behandling af den postoperative smerte forventes derimod kun at påvirke indlæggelsestiden og risikoen for genindlæggelse i mindre grad. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet er mindre vigtigt i vurderingen af lægemidlet.



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Anvendelse af upublicerede data sker ift. Medicinrådets principper¹.

Særlige forhold i forbindelse med litteratursøgningen

Fagudvalget finder, at den nuværende evidens for behandlingsmodaliteterne ved behandling af akutte postoperative smerter er meget sparsom, og at evidensens kvalitet er lav. Derfor har fagudvalget nogle specifikke opmærksomhedspunkter vedr. den litteratur, der anvendes i den endelige ansøgning.

- Det er essentielt, at studierne er dobbeltblindede, da vurderinger vedr. smerteintensitet er meget subjektive.
- 3-gruppe RCT indeholdende både intervention, komparator og placebo foretrækkes overfor 2-gruppe studier. Dette skyldes, at man ved 3-gruppe RCT både kan vurdere, om interventionen er lige så god og/eller bedre end komparator, hvilket ikke er muligt, hvis studiet ikke indeholder en placebogruppe, der afdækker assay-sensitiviteten.
- Der skal redegøres for al smertebehandling i studierne, både smertebehandling givet efter behov (pn) og smertebehandling givet efter fast skema. Dette er for at vurdere, om en eventuel effekt af interventionen overestimeres, hvis patienterne ikke tilbydes anden almindelig smertebehandling.

Såfremt der ikke er studier, der lever op til disse kriterier, vil fagudvalget vurdere den indleverede litteratur med stort forbehold for systematisk bias og vil inddrage disse bias i deres kliniske vurderinger.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes flere studier, hvor liposomal bupivacain er sammenlignet direkte med enten bupivacain eller placebo:

- A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Administration of SKY0402 for Prolonged Postoperative Analgesia in Subjects Undergoing First Metatarsal Osteotomy (Bunionectomy); NCT00890682
- A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Administration of SKY0402 for

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#)



Prolonged Postoperative Analgesia in Subjects Undergoing Hemorrhoidectomy;
NCT00890721

- A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Single Injection Femoral Nerve Block With Liposome Bupivacaine for Postsurgical Analgesia in Subjects Undergoing Total Knee Arthroplasty (TKA); NCT01683071
- Local Infiltration Analgesia with and without EXPAREL following a TKA; NCT02713490
- Evaluate the safety and efficacy of EXPAREL when administered via infiltration into the TAP vs. bupivacaine alone in subjects undergoing elective c-sections; NCT03176459
- A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Brachial Plexus Block With EXPAREL for Postsurgical Analgesia in Subjects Undergoing Total Shoulder Arthroplasty or Rotator Cuff Repair; NCT02713230
- TAP Block With Liposomal Bupivacaine Versus Bupivacaine in Robotic Hysterectomy; NCT02289079
- TAP vs Surgical Infiltration of Local Anesthetic in Laparoscopic and Robotic Hysterectomy; NCT02519023
- Conventional Epidural vs Transversus Abdominis Plane Block With Liposomal Bupivacaine: A Randomized Trial in Colorectal Surgery. Torgeson et al. J Am Coll Surg 2018

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af alle de kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre studier, som indeholder/beskriver de angivne mangler. Søgstrengene fremgår af bilag 1.

Finder ansøger andre studier med liposomal bupivacain, som indeholder de angivne mangler, skal virksamheden søge efter tilsvarende studier med bupivacain eller ropivacain. Ansøger skal på baggrund af studierne foretage en indirekte sammenligning for at besvare de kliniske spørgsmål, som den direkte sammenligning ikke kan besvare.

Finder ansøger ikke andre studier med liposomal bupivacain, som indeholder de angivne mangler, skal virksamheden ikke søge efter tilsvarende studier for komparatorerne. I begge tilfælde skal ansøger derudover konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

Virksamheden skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

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, fx 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 det/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 først ekskludere 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](#).

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. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema 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 ansøgningskemaet 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 (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.



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 (fx 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 (jf. 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 (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvisse 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'-modeller 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.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

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 man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at undersøge i hvilke tidsrum en eventuel smertelindrende effekt af liposomal bupivacain overfor komparator er størst, hvilket ikke nødvendigvis fremgår af de specificerede effektmål. Derfor ønsker fagudvalget at se data for smerteintensiteten (VAS eller NRS) opgjort ved 12 timers intervaller i op til 96 timer postoperativt. Såfremt data foreligger, skal det vedlægges ansøgningen som supplerende materiale.

Derudover finder fagudvalget det relevant at belyse den potentielle risiko for kraftig interaktion med liposomal bupivacain, når lægemidlet administreres sammen med topiske antiseptika, hvilket er nævnt i produktresuméet [9]. Fagudvalget ønsker derfor at blive præsenteret for overvejelser vedr. risiko for alvorlige systemiske bivirkninger ved hurtig release pga. fejladministration.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. Referencer

1. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2004.
2. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*. 2010.
3. Schug SA, Lavand'Homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019.
4. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019.
5. Blichfeldt-Eckhardt MR, Jensen JM, Møller JF. Behandling af postoperative smerter. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(13):1151-4.
6. Landspatientregisteret. Opgørelse over operationer [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.esundhed.dk/Registre/Landspatientsregisteret>
7. Al-hayder S, Hody SM, Birk-sørensen L, Juel J. Lokalanæstesi. *Ugeskr Laeger*. 2019;
8. Salam GA. Regional Anesthesia for Office Procedures: Part I. Head and Neck Surgeries. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):585-90.
9. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé 1. 2017;1-39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende anæstesi

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Troels Haxholdt Lunn <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Medlemmer	Udpeget af
Martin Herløw <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Nordjylland
Charlotte Runge <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Stine Thorhauge Zwisler <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mette Hyllested <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Torben Callesen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Maibritt Kantsø <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Søren Bøgevig <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. april 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed:

#	Søgestreng	Kommentar
1	bupivacaine[ti] OR Bupivacaine[majr] OR Exparel*[tiab]	
2	Ropivacaine[ti] OR Ropivacaine[majr]	Termer for intervention og komparatorer
3	#1 OR #2	
4	(post-operative*[tiab] OR post-op[tiab] OR postop[tiab] OR postoperative*[tiab] OR post-surgical[tiab] OR postsurgical[tiab] OR post surgery[tiab]) AND (pain[tiab] OR analgesia[tiab])	Termer for postoperative smerte(dækning)
5	Pain, Postoperative[majr:noexp]	
6	#4 OR #5	
7	Femoral Nerve Block[ti] OR (Nerve Blocks[majr] AND Femoral Nerve[mh])	Termer for administrationsmåde
8	Brachial Plexus Block[majr] OR (brachial[ti] AND plexus[ti] AND block*[ti])	
9	infiltration[ti] OR (infiltration[tiab] AND Anesthetics, Local[majr])	
10	#7 OR #8 OR #9	
11	pain intensity[tiab] OR pain score*[tiab] OR pain measure*[tiab] OR pain assessment[tiab] OR Pain Measurement[mh]	
12	NRS[tiab] OR numerical rating scale[tiab] OR numeric rating scale[tiab] OR numeric scale[tiab] OR VAS[tiab] OR visual analog scale[tiab] OR visual analogue scale[tiab]	
13	postoperative hour*[tiab] OR 24 h[tiab] OR 24 hours[tiab] OR 24 hrs[tiab] OR 36 h[tiab] OR 36 hours[tiab] OR 36 hrs[tiab] OR 48 h[tiab] OR 48 hours[tiab] OR 48 hrs[tiab] OR 60 h[tiab] OR 60 hours[tiab] OR 60 hrs[tiab] OR 72 h[tiab] OR 72 hours[tiab] OR 72 hrs[tiab] OR 96 h[tiab] OR 96 hours[tiab] OR 96 hrs[tiab]	Termer for outcomes
14	(#11 OR #12) AND #13	
15	Analgesics, Opioid[mh] OR opioid*[tiab] OR opiate*[tiab] OR morphine*[tiab]	
16	adverse effects[sh] OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[mh] OR side effect*[tiab] OR adverse event*[tiab] OR adverse drug event*[tiab] OR adverse drug reaction*[tiab] OR adverse effect*[tiab]	



#	Søgestreng	Kommentar
17	#14 OR #15 OR #16	
18	#3 AND #6 AND #10 AND #17	
19	double-blind*[tiab] OR double-mask*[tiab] OR Double-Blind Method[mh]	
20	placebo[tw] OR controlled[tiab] OR control group*[tiab] OR active control*[tiab] OR parallel-group[tiab]	Filter til identifikation af randomiserede forsøg
21	Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR random*[tw]	
22	#19 OR #20 OR #21	
23	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR case report*[ti]	Eksklusion af irrelevant(e) publikationstyper/population
24	child*[ti] OR pediatric[ti] OR paediatric[ti]	
25	#23 OR #24	
26	(#18 AND #22) NOT #25	
27	english[la] AND hasabstract	
28	#26 AND #27	Afgrænsning (sprog, m. abstract, dato)
29	("2000/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	
30	#28 AND #29	Endelig søgning

Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
1	(bupivacaine or Exparel*):ti,kw	
2	ropivacaine:ti,kw	Termer for intervention og komparatorer
3	#1 OR #2	
4	((post-operative* or postoperative* or post-op or postop or post-surgical or postsurgical or post-surgery) near/5 (pain or analgesia)):ti,ab	
5	(postoperative next pain):kw or (postoperative next analgesia):kw	Termer for postoperative smerte(dækning)
6	#4 OR #5	



#	Søgestreng	Kommentar
7	(femoral next nerve next block*):ti or ((nerve next block) and (femoral next nerve)):kw	
8	(brachial next plexus next block*):ti or (brachial next plexus next anesthesia):kw	Termer for administrationsmåde
9	infiltration:ti or ((local or wound or surgical or site or incision or bupivacaine or exparel* or ropivacaine) near/3 infiltration):ti,ab	
10	#7 OR #8 OR #9	
11	(pain next (measurement or assessment or intensity)):kw	
12	(pain next (intensity or score* or measure* or assessment)):ti,ab	
13	(NRS or numeric* near/2 scale or VAS or visual next analog* next scale):ti,ab	
14	("visual analog scale" or "numeric rating scale"):kw	
15	((postoperative or 24 or 36 or 48 or 60 or 72 or 96) near/3 (h or hours or hrs)):ti,ab	Termer for outcomes
16	(#11 or #12 or #13 or #14) and #15	
17	(opiate* or opioid* or morphine*):ti,ab,kw	
18	((adverse or side) near/2 (effect* or event* or reaction*)):ti,ab	
19	("adverse event" or "adverse drug reaction"):kw	
20	#16 or #17 or #18 or #19	
21	#3 and #6 and #10 and #20	
22	(child* or pediatric or paediatric):ti	
23	#21 not #22	
24	("conference abstract" or review):ti,pt	
25	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af irrelevant(e) publikationstyper/ population
26	(meeting or conference or proceedings):so	
27	nct*:au	
28	#24 or #25 or #26 or #27	
29	#23 not #28	



#	Søgestreng	Kommentar
30	#29 not pubmed:an	Endelig søgning, ekskl. referencer fra Pubmed. Afgrænses til referencer i Trials, med publikationsår fra 2000-2021
