Medicinrådet

Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft

Beh

Version 1.2

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	11. september 2024
Dokumentnummer	201854
Versionsnummer	1.2

©Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. september 2024

Medicinrådets behandlings-vejledning vedrørende lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft

Medicinrådet vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på lægemidler angivet under ”Anvend” i tabel 1.1. Det vil sige, at Medicinrådet betragter lægemidlerne som klinisk ligestillede. De er dermed alle mulige førstevalgspræparater til behandling af venøs tromboembolisme (VTE) hos patienter med kræft.

Procentsatsen i tabellen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under ”Overvej” ikke er klinisk ligestillede med lægemidler, som er angivet under ”Anvend”. Fagudvalget har lagt vægt på risiko for ny VTE opvejet mod risiko for blødning. Medicinrådet anbefaler at anvende lægemidler angivet under ”Overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Medicinrådet vurderer, at lægemiddel angivet under ”Anvend ikke rutinemæssigt” ikke bør anvendes til behandling af VTE hos patienter med kræft, fordi lægemidlet ikke er undersøgt til denne population i kontrollerede studier. Lægemidlet har i tillæg en anden virkningsmekanisme end de øvrige lægemidler, og effekt og sikkerhed kan ikke antages at være sammenlignelig.

Tabel 1.1 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft

	Lægemiddel	Administration og dosering	Behandlingsvarighed
Anvend til 70 % af populationen* *(disse DOAK er klinisk ligestillede)*	Apixaban	10 mg p.o. x 2 dagligt i 7 dage, derefter 5 mg p.o. 2 gange dagligt.	Initial: op til 6 mdr. Længerevarende behandling kan overvejes efter individuel vurdering.
	Edoxaban	Efter forudgående behandling med parenteral antikoagulation i mindst 5 dage gives 60 mg p.o. x 1 dagligt.	
	Rivaroxaban	Initialt 15 mg p.o. x 2 dagligt i tre uger, derefter 20 mg p.o. x 1 dagligt.	
Overvej *(disse LMH er klinisk ligestillede)*	Dalteparin	200 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt eller 100 enh/kg s.c. x 2 dagligt. Hos kræftpatienter anbefales dosisreduktion af dalteparin efter 1 måned til 75-80 %.	
	Enoxaparin	1 mg/kg legemsvægt s.c. x 2 dagligt.	
	Tinzaparin	175 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt.	
Anvend ikke rutinemæssigt	Dabigatran	Efter forudgående parenteral AK-behandling i mindst 5 dage gives 150 mg p.o. x 2 dagligt.	
Anvend ikke			

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme (VTE) hos patienter med kræft.

Medicinrådets fagudvalg vedr. VTE hos patienter med kræft har udviklet en vejledende behandlingsalgoritme som beslutningsstøtte ved valg af antikoagulansbehandling (AK-behandling) til denne patientgruppe, se figur side 8.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater til behandling af kræftpatienter med venøse tromboembolier?

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne
Inden for gruppen af direkte orale antikoagulantia (DOAK) viser data, at apixaban, edoxaban og rivaroxaban er lige effektive og overordnet har sammenlignelige sikkerhedsprofiler. De tre lægemidler anses for at være ligestillede, og kan alle anvendes til patienter med kræft og VTE. Dog tyder det på, at apixaban har en bedre blødningsrisikoprofil end de øvrige DOAK. Apixaban bør derfor vælges til patienter med øget blødningsrisiko, som vurderes at have gavn af AK-behandling med DOAK.

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at dabigatran endnu ikke er undersøgt i kontrollerede studier af patienter med kræft. Da dabigatran har en anden virkningsmekanisme end de øvrige DOAK'er, kan effekt og sikkerhed ikke antages at være sammenlignelig mellem præparaterne. På den baggrund er det fagudvalgets samlede vurdering, at dabigatran ikke bør ligestilles med de øvrige DOAK'er til den pågældende population og ej heller overvejes som alternativ. Dabigatran bør derfor ikke anvendes rutinemæssigt til behandling af VTE hos patienter med kræft.

Evidensens kvalitet
Den samlede kvalitet af evidensen er lav baseret på en gennemgang af en publiceret netværksmetaanalyse, der inddrager disse studier. Analyserne understøttes af fagudvalgets kliniske erfaringer med DOAK og anses for at være tilstrækkeligt pålidelige til at understøtte, at apixaban, edoxaban og rivaroxaban kan ligestilles. Fremtidige studier kan ændre denne konklusion.

Andre overvejelser
Evidensgrundlaget tillader ikke særskilte konklusioner vedrørende apixaban til undergrupper med kræfttyper, der giver forhøjet blødningsrisiko. Det skyldes, at disse undergrupper er dårligt repræsenteret i de inkluderede studier. Der er nogen indikation i den publicerede litteratur, der understøtter brug af apixaban fremfor de øvrige DOAK til f.eks. mave-tarmkræft [1]. Fagudvalget har herudover klinisk erfaring for, at apixaban har en bedre blødningsrisikoprofil end rivaroxaban og edoxaban.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater og LMH-præparater til behandling af kræftpatienter med venøse tromboembolier?

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne
I sammenligningen indgår DOAK-præparaterne apixaban, edoxaban og rivaroxaban og de lavmolekylære heparin (LMH'er) dalteparin, enoxaparin og tinzaparin. DOAK-præparatet dabigatran er ikke vurderet, da datagrundlaget er utilstrækkeligt.

Behandling med DOAK sammenlignet med LMH er forbundet med en lavere risiko for ny VTE (kritisk effektmål), men på bekostning af en tendens til højere risiko for blødninger. Der er højere risiko for mindre blødninger (vigtigt effektmål) og ses kun som en numerisk højere forskel ved vurdering af alvorlige blødninger (kritisk effektmål). Den højere blødningsrisiko ved DOAK synes at være begrænset til specifikke kræftformer (se afsnit 5 i Medicinrådets evidensgennemgang).

Der er ikke forskel mellem behandling med DOAK og LMH på dødelighed (kritisk effektmål) og livskvalitet (vigtigt effektmål), om end datagrundlaget for at vurdere livskvalitet er sparsomt. Samlet set falder vurderingen ud til fordel for DOAK (apixaban, edoxaban og rivaroxaban), som giver en lavere risiko for nye venøse tromboembolier hos patienter med aktiv kræft og VTE.

Evidensens kvalitet
Den samlede kvalitet af evidensen er lav, hvis alle inkluderede studier medtages. Hvis evidensen baseres på studier med lav risiko for bias, er kvaliteten moderat. På denne baggrund anses analyserne at være pålidelige, og evidensens kvalitet understøtter den kliniske rækkefølge.

Andre overvejelser
AK-behandling til patienter med kræft kompliceres af mange forhold, som alle bør overvejes. Herunder nævnes kort de forhold, som er taget i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rækkefølge af lægemidler. Overvejelserne er uddybet i Medicinrådets evidensgennemgang, afsnit 5.4.

Patientværdier og præferencer
Patienternes præferencer er ikke entydige. Kvalitative undersøgelser finder, at hvis tabletbehandling med DOAK er lige så effektiv som injektioner med LMH, vil de fleste patienter foretrække behandling med tabletter. Et vigtigt parameter i forhold til patienternes opfattelse af sikkerhed er, om AK-behandlingen påvirker kræftforløbet.

Øget blødningsrisiko
Patienter med bestemte kræftformer (mave-tarmkræft og kræft i urinveje) har en øget blødningsrisiko ved brug af DOAK sammenlignet med LMH. Risikoen synes lavest for apixaban. Førstevalget til disse patienter er LMH, alternativt kan apixaban overvejes.

Patienter med blodpladeмangel har ligeledes en øget blødningsrisiko. Der er begrænset evidens til at vejlede AK-behandling hos kræftpatienter med blodpladeмangel, som i dag typisk vil få LMH.

Kræftformer, som er underrepræsenteret i de kliniske studier
For nogle kræfttyper er der ingen eller meget begrænsede data vedrørende effekt og sikkerhed ved DOAK. Da risikoen for ny VTE samt blødningsrisiko ved AK-behandling kan variere betydeligt mellem kræftformer, kan resultater fra de undersøgte populationer ikke overføres til patienter med kræft generelt.

Komorbiditeter
Ved valg af AK-behandling skal der tages højde for komorbiditeter, herunder hvis lægemidlet ikke er undersøgt til den specifikke population (f.eks. svært nedsat nyrefunktion), eller hvor lægemidlet er kontraindiceret på grund af øget blødningsrisiko (f.eks. svært nedsat leverfunktion).

Kræftmedicin og konkomitant behandling
Flere medicinske kræftbehandlinger og visse former for understøttende behandlinger øger risikoen for VTE. Nogle behandlinger indebærer risiko for udvikling af blodplademan gel, med deraf øget blødningsrisiko.

Lægemiddelinteraktioner
Ved AK-behandling af kræftpatienter er det vigtigt at være opmærksom på såvel farmakodynamiske som farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner med patientens øvrige medicin, herunder den antineoplastiske behandling. Risikoen vurderes generelt at være lav ved LMH og lidt større ved DOAK. Farmakokinetikken for de enkelte DOAK-præparater er forskellige, derfor kan der i de fleste tilfælde findes en mulighed for at kombinere DOAK-behandling med kræftbehandlingen.

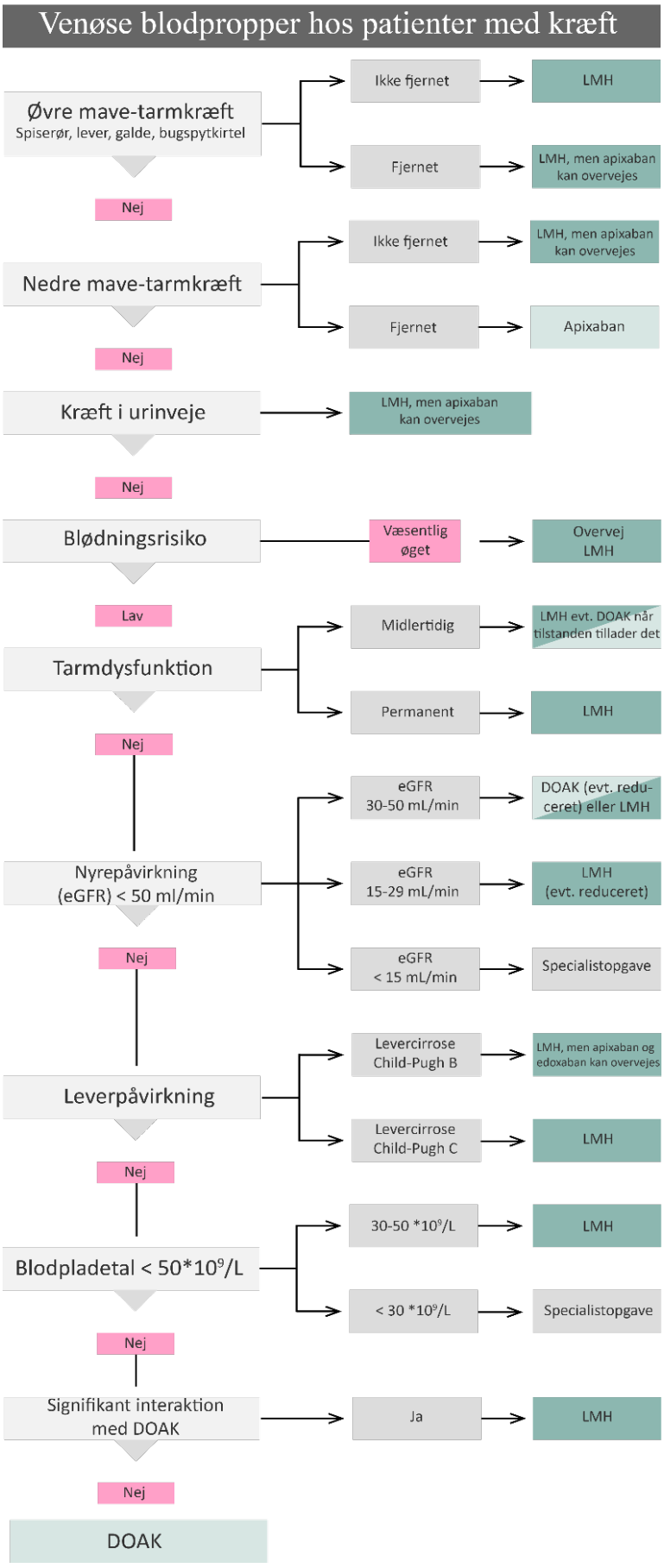
Øvrige forhold

Initiering af behandling
Patienter kan opstarte AK-behandling ved erkendelse af VTE diagnosticeret ud fra retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab (https://nbv.cardio.dk/lungeemboli). Lungeemboli, inklusive tilfældige hændelser, vil uanset udbredelse hos en kræftpatient være indikation for behandling. Beslutningen om opstart af AK-behandling er overordnet set en afvejning af, hvorvidt risikoen for trombose og efterfølgende komplikationer er en større klinisk bekymring end risikoen for blødning og efterfølgende komplikationer for den specifikke patient.

Monitorering af effekt
Den antikoagulerende effekt af LMH og DOAK kræver ikke rutinemæssig biokemisk monitorering.

Skift mellem præparater
Skift mellem præparater indenfor og mellem lægemiddelklasser kan være nødvendig i behandling af VTE hos patienter med kræft. Behandlingsskift vil altid være associeret med en risiko for ustabilitet i den blodfortyndende behandling, hvorfor grundig instruktion af patienten er vigtig.

Kriterier for seponering
Der findes ikke eksakte kriterier for seponering af AK-behandlingen, men det vil som regel være relevant at overveje efter en periode. Overordnet skal risiko for blødning versus trombose overvejes, herunder prognose, sygdomskontrol under aktuel kræftbehandling, patientens præferencer og individuelle risikoprofil. Som udgangspunkt anbefales, at behandlingen fortsættes, så længe patienten kan anses som havende aktiv kræft. Dog kan seponering overvejes i terminalfasen. Patienter, der har udviklet VTE i relation til deres kræftsygdom, kræftoperation eller kemoterapi, og som bliver kræftfrie, kan som udgangspunkt ophøre AK-behandlingen.



Vejledende algoritme ved valg af AK-behandling til patienter med kræft og VTE.

Blødningsrisikoen varierer med typen af kræft, men der findes ikke evidens for alle kræfttyper. Der er nogen evidens, samt klinisk erfaring, for AK-behandling til patienter med mave-tarmkræft og kræft i urinveje. Derfor fremgår disse typer af algoritmen.

Blødningsrisiko vurderes altid før igangsættelse af AK-behandling, herunder overvejes alle forhold, der fremgår af algoritmen. Også andre forhold kan øge blødningsrisikoen væsentligt, herunder nylig hjerneblødning (intrakraniel blødning/hæmorragisk apopleksi; 3 mdr.), nylig mave-tarmblødning (3 mdr.), nylig større kirurgi (1 uge), aktiv blødning, øget blødningstendens (hæmoragisk diatese) og samtidig behandling med blodpladehæmmere (trombocytinhibitorer).

Tarmdysfunktion gælder her tilfælde, hvor patienten ikke kan indtage peroral medicin, faster eller har kvalme og opkastninger.

Signifikant interaktion med DOAK er beskrevet i Medicinrådets evidensgennemgang vedr. venøse blodpropper hos patienter med kræft, afsnit 5.6.6

Specialistopgave: Speciallæger med erfaring inden for blodfortyndende behandling af kræftpatienter, oftest onkologer, kirurger med speciale i kræftbehandling, hæmatologer eller kardiologer.

Medicinrådets evidensgennemgang

Indholdsfortegnelse

1. Begreber og forkortelser ... 11

2. Baggrund ... 13

3. Introduktion ... 13
3.1 Venøs tromboembolisme hos patienter med kræft ... 13
3.2 Behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft ... 14
3.3 Lægemidlerne ... 15

4. Metoder ... 17
4.1 Kliniske spørgsmål ... 17
4.1.1 Klinisk spørgsmål 1 ... 18
4.1.2 Klinisk spørgsmål 2 ... 18
4.1.3 Effektmål ... 19
4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler ... 20
4.2.1 Patientværdier og præferencer ... 20
4.2.2 Subgrupper med forhøjet blødningsrisiko ... 20
4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen ... 20
4.4 Klinisk sammenligningsgrundlag ... 20
4.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur ... 21
4.5.1 Fra Litteratursøgning ... 21
4.5.2 Udvælgelse af litteratur ... 21
4.6 Dataekstraktion ... 22
4.7 Kvalitetsvurdering af evidensen ... 22
4.8 Databehandling og analyse ... 22

5. Resultater ... 23
5.1 Identificeret litteratur ... 23
5.1.1 Resultat af litteratursøgninger ... 23
5.1.2 Evidensens kvalitet ... 29
5.2 Protokolafvigelser ... 29
5.3 Klinisk spørgsmål 1 ... 30
5.3.1 Resultater pr. effektmål ... 30
5.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler ... 40
5.4.1 Samlet vurdering (DOAK) ... 41
5.5 Klinisk spørgsmål 2 ... 41
5.5.1 Resultater pr. effektmål ... 41
5.6 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler ... 56
5.6.1 Patientpræferencer og patientværdier ... 56
5.6.2 Øget blødningsrisiko ... 57
5.6.3 Kræftformer, som er underrepræsenteret i de kliniske studier ... 58

5.6.4 Komorbiditeter 59
5.6.5 Kræftmedicin og konkomitant behandling 60
5.6.6 Lægemiddelinteraktioner 60
5.6.7 Samlet vurdering (DOAK vs. LMH) 63

6. Øvrige forhold 64
6.1 Initiering af behandling 64
6.2 Monitorering af effekt 65
6.3 Skift mellem præparater 65
6.4 Behandlingsvarighed 66
6.5 Kriterier for seponering 66

7. Referencer 67

8. Sammensætning af fagudvalg 71

9. Versionslog 72

10. Bilag 73
Bilag 1: Søgestrenge 73
Bilag 2: PRISMA-diagrammer for litteratursøgninger (klinisk spørgsmål 1 og 2) 86
Bilag 3: Liste over inkluderede studier 87
Bilag 4: Studie- og populationskarakteristika, systematisk review 90
Bilag 5: Klinisk sammenligningsgrundlag 91
Bilag 6: Risiko for bias 93
Bilag 7: GRADE 101
Bilag 8: AMSTAR-vurdering 103

1. Begreber og forkortelser

ATC:	*Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System)*
AK:	Antikoagulans
ACTS:	*Anti-Clot Treatment Scale*
CI:	Konfidensinterval
CYP3A4:	Cytokrom P450 3A4
DASS:	*Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*
DOAK:	Direkte orale antikoagulantia (*DOAC; Direct-Acting Anticoagulant*)
DVT:	Dyb venetrombose
ECOG PS:	*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*
EMA:	*European Medicines Agency*
GRADE:	System til at vurdere evidens *(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*
HR:	Hazard ratio
ISTH:	*International Society on Thrombosis and Haemostasis*
ITT:	*Intention-To-Treat*
LE:	Lungeemboli
LMH:	Lavmolekylær heparin (*LMWH; Low-Molecular Weight Heparin*)
MeSH:	*Medical Subject Headings*
NICE:	*The National Institute for Health and Care Excellence*
NSAID:	Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler *(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)*
OR:	Odds ratio
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål *(Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PP:	*Per-Protocol*

P-gp	p-glykoprotein
RADS:	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
RR:	Relativ risiko
SF-12:	*Short Form-12*
SMD:	*Standardized Mean Difference*
S.c.:	*Sub cutaneus* (subkutant)
VTE:	Venøs tromboemboli

2. Baggrund

Behandlingsvejledningen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandling og forebyggelse af venøse blodpropper hos kræftpatienter, jf. Medicinrådets beslutning den 10. april 2019. Medicinrådet besluttede at udarbejde denne behandlingsvejledning, fordi:

- Terapiområdet er en væsentlig udgiftspost eller er i stærk udgiftsvækst, og det er sandsynligt, at to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- Der er offentliggjort væsentlige nye data af betydning for terapiområdet, der undersøger effekten af direkte orale antikoagulantia (DOAK) overfor lavmolekylære hepariner (LMH'er). Datagrundlaget fra den tidligere RADS-vejledning [2] er derfor forældet.
- Terapiområdet rummer potentiale for øget ensartethed i behandlingen på tværs af regioner.

3. Introduktion

3.1 Venøs tromboembolisme hos patienter med kræft

Blodets evne til at størkne er en nøje reguleret proces, som aktiveres ved vævsskader. Den benævnes blodkoagulationen og består af en kompleks kaskade af reaktioner, der aktiveres for at stoppe blødninger. Blodkoagulation involverer både en cellulær komponent (blodplader) og proteinkomponenter (koagulationsfaktorer og regulerende proteiner). Normalt er der en balance mellem reaktionerne i kaskaden, som forhindrer omfattende blødninger eller uønsket blodpropdannelse. Ved ubalance i systemet vil man enten få en blødningstendens, så man bløder lettere, og blødningerne standser ikke så hurtigt som normalt, eller man kan få en øget risiko for blodpropper.

Venøs tromboembolisme (VTE) omfatter blodpropper i de dybe vener i benet, bækkenet eller armen (dyb venetrombose, DVT) og blodpropper i lungerne (lungeemboli; LE). Både DVT og LE er akut opståede tilstande. Blodpropper i maveregionen (splankniske tromboser) er ikke specifikt undersøgt i Medicinrådets evidensgennemgang.

Symptomer og kliniske fund forbundet med VTE inkluderer venestase, smerter, ødem og åndenød, men patienten kan også være uden symptomer (tilfældige fund f.eks. i forbindelse med scanninger). Hos patienter med VTE er der på sigt risiko for en ny VTE og komplikationer i form af forhøjet blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal hypertension) efter LE og posttrombotisk syndrom efter DVT. Symptomerne ved pulmonal hypertension er vejrtrækningsproblemer ved anstrengelse, træthed, nedsat funktionsniveau og evt. problemer med besvimelse. Posttrombotisk syndrom er en betegnelse for kronisk venøs insufficiens i det dybe venesystem efter tidligere DVT. Tilstanden er kendetegnet ved hudforandringer med kronisk ødem og evt. sårdannelse. Patienterne behandles for VTE for at afhjælpe de umiddelbart VTE-relaterede

symptomer samt for at reducere risikoen for død på grund af LE, ny VTE samt senkomplikationer.

Den gennemsnitlige incidens af VTE i den danske befolkning er ca. 1-2 tilfælde/1.000 indbyggere pr. år. Incidensen stiger med alderen fra ca. 1/10.000 for personer under 40 år til ca. 1/100 hos personer over 60 år [3,4]. Ca. 20 % af patienter med VTE har en samtidig kræftdiagnose [5].

Incidensen af VTE hos indlagte patienter med kræft er omkring dobbelt så høj som hos tilsvarende patienter uden kræft [6] og syv gange højere end baggrundsbefolkningen [7]. VTE er blandt de hyppigste dødsårsager hos kræftpatienter næstefter kræftsygdommen selv [8], og VTE er forbundet med en forværring af prognosen for kræftpatienter. I et dansk kohortestudie er der observeret en reduktion i 1-årsoverlevelsen fra 36 % hos kræftpatienter uden VTE til 12 % hos kræftpatienter med samtidig VTE på diagnosetidspunktet [9].

Den højere VTE-risiko hænger blandt andet sammen med, at kræftsygdomme medfører en øget koagulationsaktivitet, som medfører risiko for at udvikle VTE. VTE-patienter med kræft har som følge heraf også en forhøjet risiko for at udvikle ny VTE [10]. Hos VTE-patienter med kræft er der desuden særlige problemstillinger grundet komorbiditet, immobilisering, multifarmakologisk behandling med potentielle interaktionsproblemer, perioder med invasive indgreb samt behandling med kemoterapi. Bivirkninger til kræftbehandlingen i form af eksempelvis blodpladem angel og læsioner i mave-tarmkanalen kan medføre behov for pause i antikoagulansbehandlingen (AK-behandlingen) med efterfølgende risiko for et nyt VTE-tilfælde.

3.2 Behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft

Formålet med behandling af VTE er at minimere 1) symptomer og risici forbundet med den akutte blodprop, herunder proksimal spredning af DVT, 2) risikoen for udvikling af ny VTE og 3) udviklingen af pulmonal hypertension og/eller posttrombotisk syndrom på baggrund af henholdsvis LE og DVT.

Diagnostisk udredning og initial AK-behandling af VTE varetages overvejende på akutafdelinger og medicinske afdelinger (for LE ofte kardiologiske afdelinger), hvorefter patienterne følges i ambulant regi eller hos egen læge. Beslutningen om igangsættelse af behandling af VTE varetages af den læge, som enten rejser mistanken eller bekræfter diagnosen. Som udgangspunkt igangsættes behandling, den dag mistanken rejses. Diagnosen be- eller afkræftes samme dag eller inden for få dage.

Behandling af kræftpatienter med VTE består i dag af lavmolekylære hepariner (LMH'er) og har en anbefalet varighed på minimum 6 måneder men fortsættes generelt så længe, patienten fortsat har aktiv kræft, og den behandlende læge vurderer, at patienten har gavn af behandlingen.

Fagudvalget anser patienter for at have aktiv kræft ved:

- Kræft diagnosticeret inden for de seneste 6 måneder
- Intraktable (ubehandelige) tumorer
- Ikke-radikalt opererede tumorer
- Recidiv af kræft
- Metastaserende kræft
- Pågående antineoplastisk behandling.

Patienter med non-melanom hudkræft er ikke medregnet som patienter med aktiv kræft pga. kræftens fredelige natur. Patienter har som udgangspunkt ikke aktiv kræft, hvis kræften er i klinisk stabil fase, som ved f.eks. kroniske myeloproliferative neoplasier, kronisk lymfatisk leukæmi, visse lavmaligne lymfomer eller knoglemarvskræft i remission [10].

LMH-behandling reducerer effektivt risikoen for nye VTE-tilfælde hos kræftpatienter men har den praktiske ulempe, at den skal gives som daglige subkutane injektioner. Hovedparten af patienterne kan, afhængigt af deres almentilstand, ofte selv varetage behandling efter oplæring i administration af en sygeplejerske.

Til behandling af VTE-patienter uden kræft anvendes i høj grad direkte orale antikoagulantia (DOAK), som modsat LMH administreres i tabletform. Hos patienter med kræft har effekten og sikkerheden af DOAK indtil for nylig kun været sparsomt belyst i randomiserede studier. Dette afspejles i produktresuméerne for apixaban og edoxaban, hvor der er beskrevet forsigtighedsregler for anvendelse hos patienter med aktiv kræft. De seneste par år er der publiceret data, der undersøger behandlingseffekten af DOAK overfor LMH i kræftpatienter med VTE. Derudover pågår der fortsat adskillige studier, og afsluttede studier afventer afrapportering [11]. Det er på den baggrund, at Medicinrådet har iværksat arbejdet med en behandlingsvejledning.

3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af tabel 3.1. Der indgår lægemidler fra de to lægemiddelgrupper LMH og DOAK. Alle lægemidlerne har indikation til sekundær forebyggelse og behandling af DVT og LE eller tromboemboliske komplikationer. Medicinrådet er opmærksomt på, at der i produktresuméerne for apixaban, edoxaban og rivaroxaban er beskrevet kontraindikationer for maligne tumorer med høj blødningsrisiko. Dette er adresseret i afsnit 4.3.2.

Lavmolekylære heparin
LMH interferer med koagulationsprocessen ved at binde til antitrombin og øger hermed antitrombins inhiberende effekt specifikt på flere koagulationsfaktorer, især FXa og FIIa. LMH administreres ved subkutane injektioner.

Direkte orale antikoagulantia

DOAK er orale antikoagulantia med en direkte hæmmende virkning på en enkelt koagulationsfaktor. Apixaban, edoxaban og rivaroxaban har samme virkningsmekanisme ved at være reversible hæmmere af koagulationsfaktor Xa. Dabigatran virker ved reversibelt at hæmme frit og fibrinbundet trombin (koagulationsfaktor IIa). Samtlige DOAK-præparater administreres oralt.

Tabel 3.1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen. Den angivne dosering er til patienter med normal nyrefunktion.

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Administration og dosering
Lavmolekylære heparin		
B01AB04	Dalteparin (Fragmin®)	200 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt eller 100 enh/kg s.c. x 2 dagligt. Hos kræftpatienter anbefales dosisreduktion af dalteparin efter 1 måned til 75-80 %.
B01AB05	Enoxaparin (Ghemaxan®, Inhix®a)	1 mg/kg legemsvægt s.c. x 2 dagligt.
B01AB10	Tinzaparin (Innohep®)	175 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt.
Direkte orale antikoagulantia		
B01AF02	Apixaban (Eliquis®)	10 mg p.o. x 2 dagligt i 7 dage, derefter 5 mg p.o. 2 gange dagligt.
B01AE07	Dabigatran (Pradaxa®)	Efter forudgående parenteral AK-behandling i mindst 5 dage gives 150 mg p.o. x 2 dagligt.
B01AF03	Edoxaban (Lixiana®)	Efter forudgående behandling med parenteral antikoagulation i mindst 5 dage gives 60 mg p.o. x 1.
B01AF01	Rivaroxaban (Xarelto®)	Initialt 15 mg p.o. x 2 dagligt i tre uger, derefter 20 mg p.o. 1 gang dagligt.

For behandlingsvarigheden gælder på tværs af alle lægemidlerne, at den beror på en individuel vurdering af patienten, herunder blodproppens lokalisering, udløsende årsag, vurderet risiko for ny VTE og blødning og stadie af kræftsygdommen. Vigtigst er risikoen for en ny VTE, der er særlig øget, så længe patienten har aktiv kræft. Sammenlignet med patienter, der oplever provokeret VTE på andre baggrunde (f.eks. pga. kirurgi eller immobilisering), vil behandlingsvarigheden hos patienter med kræft og VTE i de fleste tilfælde være længere.

Tidligere bestod den konventionelle VTE-behandling hos patienter uden kræft af vitamin K-antagonister (VKA'er). Hos patienter med kræft frarådes VKA ved VTE grundet øget risiko for både trombose og blødning sammenlignet med LMH [12]. I klinisk praksis anvendes VKA kun til et mindretal af patienter med aktiv kræft, hvor VKA er den eneste behandlingsmulighed, herunder patienter med mekaniske hjerteklapper, patienter med antifosfolipidsyndrom samt patienter med kontraindikation mod LMH. Ved behandling med VKA bør man generelt stræbe mod selvstyret behandling, da denne behandlingsform medfører den højeste effektivitet og sikkerhed af VKA-behandling [13].

4. Metoder

Den systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1, og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 27. januar 2021.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og fremgår af afsnit 4.1. Med udgangspunkt i disse har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 4.5. Ekstraktion af data for de valgte effektmål af de undersøgte lægemidler er beskrevet i afsnit 4.6, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 4.8. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for en endelig klinisk rækkefølge af lægemidler. Medicinrådet har desuden for hvert klinisk spørgsmål vurderet evidensens kvalitet (afsnit 4.7).

4.1 Kliniske spørgsmål

LMH-præparater er ligestillede i tidligere RADS-rekommandationer for behandling af VTE og sekundær profylakse for VTE [13]. Der er ligeledes klinisk praksis for at anvende disse ligeværdigt i klinikken og substituere dem med hinanden. For DOAK gælder det, at de anvendes ligeværdigt i klinisk praksis, men at de ikke frit substitueres med hinanden. Valget af DOAK-præparat beror på en individuel vurdering foretaget af den behandlende læge i samråd med patienten.

Fagudvalget har stillet to kliniske spørgsmål. Det første for at undersøge, om der er indbyrdes forskelle mellem DOAK-præparaterne, og det andet for at undersøge, om der er klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater og LMH-præparater som lægemiddelklasser.

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater til behandling af patienter med kræft samt venøse tromboembolier?

Population
Patienter med kræft og VTE.

Interventioner
DOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)

- Apixaban, tablet 10 mg x 2 i 7 dage, herefter 5 mg x 2 dagligt.
- Dabigatran, kapsel 150 mg x 2 dagligt. Der indledes med parenteral AK-behandling i mindst 5 dage.
- Edoxaban, tablet 60 mg x 1 dagligt. Der indledes med parenteral AK-behandling i mindst 5 dage.
- Rivaroxaban, tablet 15 mg x 2 dagligt i 3 uger – herefter 20 mg dagligt.

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator
Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål
Se afsnit 4.1.3.

4.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater og LMH-præparater til behandling af kræftpatienter med venøse tromboembolier?

Population
Patienter med kræft og VTE.

Interventioner
DOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)

- Apixaban, tablet 10 mg x 2 i 7 dage, herefter 5 mg x 2 dagligt.
- Dabigatran, kapsel 150 mg x 2 dagligt. Der indledes med parenteral AK-behandling i mindst 5 dage.
- Edoxaban, tablet 60 mg x 1 dagligt. Der indledes med parenteral AK-behandling i mindst 5 dage.
- Rivaroxaban, tablet 15 mg x 2 dagligt i 3 uger – herefter 20 mg dagligt.

LMH (vægtbaseret dosering af dalteparin, enoxaparin eller tinzaparin)

- Dalteparin: 200 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 eller 100 enh/kg s.c. x 2 dagligt. Hos kræftpatienter anbefales dosisreduktion af dalteparin efter 1 måned til 75-80 %.
- Enoxaparin, 1 mg/kg legemsvægt s.c. x 2 dagligt.
- Tinzaparin: 175 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt.

Komparator
Lægemiddelgrupperne LMH og DOAK vil blive sammenlignet.

Effektmål
Se afsnit 4.1.3

4.1.3 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af tabel 4.1. Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst belyses ved hjælp af disse effektmål. I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere. Hvor der i datagrundlaget fremkommer statistisk signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, omregnes disse til absolutte forskelle. Herved kan den forhåndsbestemte tærskel for klinisk relevans (mindste klinisk relevante forskel; MKRF), som fastsat i protokollen, inddrages. Ved at sammenholde de absolutte forskelle med tærsklen for MKRF kan størrelsesordenen af effekten belyses, og det kan vurderes om forskellen mellem lægemidlerne er klinisk relevant.

Tabel 4.1. Effektmål fra Medicinrådets protokol. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Ny VTE	Kritisk	Andel, der oplever et nyt VTE-tilfælde inden for 6 måneder	4 procentpoint
Alvorlige blødninger	Kritisk	Andel, der oplever alvorlige blødninger inden for 6 måneder	3 procentpoint
Dødelighed	Kritisk	Andel, der dør inden for 6 måneder	5 procentpoint
Mindre blødninger	Vigtigt	Andel, der oplever mindre blødninger inden for 6 måneder	4 procentpoint
Livskvalitet	Vigtigt	Validerede spørgeskemaer, f.eks. EQ-5D eller SF-36	Ikke fastsat**

* Såfremt der ikke er data for den ønskede opfølgningstid, ønskes for alle effektmål data med længst mulig opfølgningstid.

**I et studie af patienter med aktiv kræft og VTE i syv europæiske lande var EQ-5D-3L *utility score* 0,658 (SD 0,275) umiddelbart efter en akut VTE. Scoren steg til ca. 0,75 efter AK-behandling i 12 måneder [19].

Fagudvalget vil bruge disse værdier som udgangspunkt for en vurdering af, om evt. forskelle er klinisk relevante.

4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler. I dette afsnit er det beskrevet, hvordan Medicinrådet har belyst disse overvejelser.

4.2.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet har ikke søgt efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer for lægemiddelbehandling. Medicinrådet vurderede i protokollen, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patienter og klinikere i fagudvalget samt fra litteratur, der er identificeret udenom den strukturerede litteratursøgning.

4.2.2 Subgrupper med forhøjet blødningsrisiko

Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse andre overvejelser, jf. protokollen. Medicinrådet inddrager i stedet klinisk viden og erfaringer fra fagudvalget samt fra litteratur, der er identificeret udenom den strukturerede litteratursøgning.

4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinrådet har i protokollen beskrevet øvrige forhold vedrørende behandlingen af VTE hos patienter med kræft, som skal indgå i behandlingsvejledningen. Disse forhold, som er beskrevet i afsnit 6. *Øvrige forhold*, har ikke påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler. Afsnittet beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis inden for relevante områder.

Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk søgning separat for øvrige forhold, men har inddraget litteratur fra den primære litteratursøgning, hvor det er fundet relevant. Fagudvalget har derudover inddraget klinisk viden og erfaringer i beskrivelsen af de øvrige forhold.

4.4 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder der er relevante at sammenligne. Vurderingen er sammenfattet i det kliniske sammenligningsgrundlag, som fremgår af bilag 5.

4.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.5.1 Fra Litteratursøgning

Medicinrådet har udført tre systematiske litteratursøgninger efter 1) systematiske litteraturgennemgange, 2) primærartikler og 3) abstracts fra primærstudier. Litteratursøgningerne afdækker begge kliniske spørgsmål. Der har ikke særskilt været søgt efter kliniske retningslinjer inden for området, men disse er medtaget, hvis de har været publiceret som systematiske litteraturgennemgange i de søgte databaser. Søgningen blev første gang foretaget den 19. marts 2021 og opdateret den 15. februar 2022. Søgestrengen fremgår af bilag 1.

Systematiske litteraturgennemgange
Tre databaser blev anvendt i forbindelse med den systematiske litteratursøgning efter systematiske litteraturgennemgange: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), MEDLINE og EMBASE.

Primærartikler
Tre databaser blev anvendt i forbindelse med den systematiske litteratursøgning efter primærartikler: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE og EMBASE.

Abstracts fra primærstudier
To databaser blev anvendt i forbindelse med den systematiske litteratursøgning efter abstracts: CENTRAL og EMBASE.

4.5.2 Udvælgelse af litteratur

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved nedenstående kriterier.

Inklusionskriterier

- Population: Patienter med kræft, der har VTE
- Intervention: DOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)
- Komparatorer: DOAK (til indbyrdes sammenligning) og LMH (dalteparin, enoxaparin eller tinzaparin)
- RCT'er eller systematiske litteraturgennemgange af RCT'er (minimumskriterier: søgning i mindst to databaser, screening foretaget af mindst to personer uafhængigt af hinanden).

Eksklusionskriterier

- Andre sygdomme (inkl. patienter med VTE uden kræft, patienter med kræft og uden VTE, i.e. primær profylakse etc.)
- Andre lægemidler (f.eks. VKA)
- Ikke-randomiserede kliniske studier (f.eks. observationelle studier).

Abstracts indeholdende data, der ikke er publiceret i fagfællebedømt fuldtekstformat, blev vurderet jf. Medicinrådets princippapir for anvendelse af upublicerede data. To personer screenede uafhængigt af hinanden al litteratur på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev litteraturen screenet på fuldtekstniveau, hvor muligt. Artikler blev læst på fuldtekstsniveau af to personer. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev besluttet af tredjepart.

Lægemiddelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev sammenholdt med publikationer identificeret under litteratursøgningen og inkluderet og beskrevet, hvis den var relevant for besvarelse af et af de kliniske spørgsmål.

4.6 Dataekstraktion

Data blev ekstraheret af en person og blev tjekket af en anden person. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.1.3.

4.7 Kvalitetsvurdering af evidensen

Kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler blev vurderet af en person vha. AMSTAR (klinisk spørgsmål 1) og tjekket af en anden person.

Risiko for bias for alle inkluderede studier blev vurderet af en person ved hjælp af *Cochrane risk-of-bias tool* 2.0 og tjekket af en anden person.

Medicinrådet anvender som udgangspunkt CINeMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet af netværksmetaanalyser (relevant for klinisk spørgsmål 1). Dette var ikke muligt, da det kræver adgang til data, og forfatterne af den publicerede netværksmetaanalyse ikke er vendt tilbage på Medicinrådets efterspørgsel. Medicinrådet har anvendt GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet af de parvise metaanalyser for klinisk spørgsmål 2.

4.8 Databehandling og analyse

Analysemetoder og argumentation for besvarelse af de to kliniske spørgsmål fremgår af tabel 4.2.

For klinisk spørgsmål 1 har Medicinrådet anvendt en publiceret netværksmetaanalyse [14] til besvarelse af alle effektmål. Ingen yderligere primærlitteratur blev identificeret til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. Et enkelt studie anvendes som supplement.

For klinisk spørgsmål 2 har Medicinrådet udarbejdet metaanalyser for alle effektmål, baseret på data fra inkluderede studier. *Mantel-Haenszel Random Effect*-metoden for *Intention-To-Treat*-populationen (ITT-populationen; alle inkluderede studiedeltagere uanset randomiseringsstatus og studieforløb) blev anvendt.

Tabel 4.2. Analysemetoder og argumentation for besvarelse af de to kliniske spørgsmål.

Klinisk spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
Klinisk spørgsmål 1	Netværksmetaanalyse	Der foreligger en publiceret netværksmetaanalyse, som sammenligner den enkelte DOAK (apixaban, edoxaban, dabigatran, rivaroxaban) med de øvrige DOAK (*random effect*-metode). Som supplement er anvendt PRIORITY.	Ny VTE Alvorlige blødninger Dødelighed Mindre blødninger
Klinisk spørgsmål 2	Metaanalyse	For alle effektmål har Medicinrådet udarbejdet metaanalyser baseret på data fra inkluderede studier (SELECT-D, HOKUSAI, ADAM-VTE, CARAVAGGIO, Mokadem 2021, CASTA-DIVA, CONKO-11, CANVAS og PRIORITY) med *Mantel-Haenszel Random Effect*-metode og med udgangspunkt i ITT-populationen.	Ny VTE Alvorlige blødninger Dødelighed Mindre blødninger Livskvalitet

5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, evidensens kvalitet samt resultater beskrevet. Herudover er vurderingen af den kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål fremlagt. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

5.1 Identificeret litteratur

5.1.1 Resultat af litteratursøgninger

For et overblik over den systematiske litteratursøgning, se PRISMA-diagrammer i bilag 2. For en liste over inkluderede studier, se bilag 3. Oversigt over studie- og populationskarakteristika for inkluderede studier er givet ved tabel 5.1.

Systematiske litteraturgennemgange. Der blev identificeret 208 systematiske litteraturgennemgange, som blev screenet på abstract- og titelniveau (søgning 19. marts 2021). Heraf blev 5 inkluderet til videre screening på fuldtekstniveau, da data herfra var mest fyldestgørende (Chappelle et al. 2020 [15], Dong et al. 2020 [16], Song et al. 2021 [17], Lyman et al. 2021 [18] og Ueyama 2021 [14]). Fra den opdaterede søgning (15. februar 2022) blev yderligere 108 systematiske litteraturgennemgange identificeret og screenet på abstract- og titelniveau. Screeningerne blev udført af to uafhængige personer, og 20 artikler blev inkluderet på fuldtekstniveau.

Kun én systematisk litteraturgennemgang, Ueyama et al. 2021 [14], blev vurderet egnet til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. Ueyama et al. 2021, indeholder en netværksmetaanalyse, hvor alle DOAK-præparaterne sammenlignes indbyrdes. Der indgår data fra fire primærstudier (SELECT-D[19], HOKUSAI [20], ADAM-VTE [21] og CARAVAGGIO [22]). I netværksmetaanalysen indgår også studier af DOAK vs. VKA og LMH vs. VKA, som ikke er direkte relevante, men bidrager med indirekte information og styrke i netværket. Ingen systematisk litteraturgennemgang er anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 2. Dog har Riaz et al. 2022 [23] været anvendt understøttende, da denne systematiske litteraturgennemgang (*living review*) er opdateret med hovedparten af de seneste data.

Primærartikler. Der blev identificeret 453 primærartikler, som blev screenet på abstract- og titelniveau (søgning 19. marts 2021). Heraf blev 23 inkluderet til videre screening på fuldtekstniveau. Fra den opdaterede søgning (15. februar 2022) blev der identificeret yderligere 145 primærartikler, som blev screenet på abstract- og titelniveau. Screeningerne blev udført af to uafhængige personer, og 22 artikler blev inkluderet på fuldtekstniveau til dataekstraktion og besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

Abstracts fra primærstudier. Der blev identificeret 228 abstracts, som blev screenet på abstract- og titelniveau af to uafhængige personer (søgning 19. marts 2021). Heraf blev fem abstracts fra RCTs inkluderet. Data fra disse abstracts bidrog dog ikke med yderligere information, og ingen nye studier blev inkluderet fra denne søgning. Fra den opdaterede søgning (15. februar 2022) blev der identificeret yderligere 118 abstracts, som blev screenet på abstract- og titelniveau af to uafhængige personer. Fire abstracts blev inkluderet som supplerende materiale til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

Tabel 5.1. Oversigt over studie- og populationskarakteristika for inkluderede studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2.

Studie	SELECT-D (n=406)	HOKUSAI (n=1050)	ADAM-VTE (n=300)	CARAVAGGIO (n=1170)	Mokadem (n=138)	CASTA-DIVA (n=158)	PRIORITY (n=92)	CANVAS (n=671)	CONKO-11 (n=247)
Intervention, DOAK standarddosis, PP/ITT-population	Rivaroxaban (n=202/203)	Edoxaban (n=522/525)	Apixaban (n=145/150)	Apixaban (n=576/585)	Apixaban (n=50/69)	Rivaroxaban (n=73/74)	Rivaroxaban or apixaban (n=44/45)	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban Dabigatran (n=330/?)	Rivaroxaban (n =123/123)
Komparator LMH standarddosis, PP/ITT-population	Dalteparin (n=200/203)	Dalteparin (n=524/525)	Dalteparin (n=142/150)	Dalteparin (n=579/585)	Enoxaparin (n=50/69)	Dalteparin (n=83/84)	Dalteparin (n=46/47)	Dalteparin Enoxaparin Fondaparinux med og uden warfarin (n=308/?)	Enoxaparin Tinzaparin Dalteparin (n=124/124)
Studiekarakteristika									
Hoved-reference	Young 2018 [19]	Raskob 2018 [20]	Mc Bane II 2019 [21]	Agnelli 2020 [22]	Mokadem 2021 [24]	Planquette 2021 [25]	Kim 2022 [26]	Schrag 2021a [27]	Riess 2021 [28]
Studiedesign	Randomiseret, multicenter, ikke blindet studie	Randomiseret, ikke blindet, noninferiority studie	Randomiseret, ikke blindet, multicenter, investigator-initieret, superiority studie	Randomiseret, ikke blindet, multicenter, ”Investigator-initiated”, noninferiority studie	Randomiseret, ikke blindet, single-center studie	Randomiseret, multicenter, ikke blindet, noninferiority studie^	Randomiseret, multicenter, ikke blindet studie	Randomiseret, ikke blindet studie. Data fra abstract	Randomiseret, ikke blindet studie. Data fra abstract

Primært effektmål	Ny VTE	Ny VTE Alvorlig blødning	Alvorlig blødning	Ny VTE	Dødelig eller alvorlig blødning	Ny VTE	Klinisk relevant blødning	Ny VTE	Patientrapporteret behandlingstilfredshed (bekvemmelighed) QoL (ACTS)
Sekundære effektmål (relevante)	Alvorlig blødning Dødelighed CRNMB Livskvalitet (EQ-5D og ACTS)	Dødelighed CRNMB	Ny VTE Dødelighed CRNMB Livskvalitet	Alvorlig blødning Dødelighed CRNMB Livskvalitet (ACTS)	Ny VTE	Alvorlig blødning Dødelighed Alvorlig blødning og CRNMB	Alvorlig blødning Ny eller stor VTE	Alvorlig blødning Dødelighed Livskvalitet (SF-12 v2 + ACTS)	Ny VTE Alvorlig blødning CRNMB
Behandlingsvarighed	6 mdr.	6-12 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	3 mdr.	6 mdr.	6 mdr.	3 mdr.
Type af VTE*	Symptomatisk eller tilfældig VTE	Symptomatisk eller tilfældig VTE	Symptomatisk eller tilfældig VTE	Symptomatisk eller tilfældig VTE	-	Symptomatisk eller tilfældig VTE	Symptomatisk eller tilfældig VTE[&]	Symptomatisk eller radiografisk identificeret VTE	Symptomatisk kræft-associeret trombose
Kræfttyper ekskluderet	Hudkræft (planocellulær og basalcelle)	Hudkræft (planocellulær og basalcelle)	Hudkræft (planocellulær og basalcelle)	Hudkræft (planocellulær og basalcelle) Hjernemetastaser/primær tumor Akut leukæmi	Hjernetumor eller -metastaser	-	Hjernemetastaser	Ikke oplyst i abstract	Ikke oplyst i abstract

ECOG-performance status inkluderet	ECOG 0-2	ECOG 0-2	ECOG 0-2	ECOG 0-2	-	ECOG 0-2	ECOG 0-4 (hhv. 84 % og 8 % havde PS 0-1)	Ikke oplyst i abstract	Ikke oplyst i abstract
Population (alle over 18 år)	Patienter med aktiv cancer samt bekræftet akut dyb venetrom-bose eller lungeemboli	Patienter med aktiv eller historisk kræft samt bekræftet akut dyb venetrombose eller lungeemboli	Patienter med aktiv kræft samt bekræftet akut dyb venetrombose, lungeemboli eller cerebral embolisme	Patienter med aktiv eller historisk kræft samt bekræftet proximal venetrombose eller lungeemboli	Patienter med aktiv kræft i kemoterapi samt bekræftet akut dyb venetrombose	Patienter med solidt lymfom eller thalidomid/ lenalidomid behandlet myelom samt proximal venetrombose eller lungeemboli	Patienter med fremskreden øvre gastrointestinal, hepatobiliær eller bugspytkirtel-kræft samt venetrombose	Patienter med kræft (enhver invasiv solid tumor, lymfom, multipel myelom eller CLL) samt bekræftet venetrombose	Patienter med kræft samt ny VTE
Populationskarakteristika									
Alder (år), gennemsnit (SD) Intervention/ Komparator	Median: 67/67	64,3 (11,0) / 63,7 (11,7)	64,4 (11,3) / 64,0 (10,8)	67,2 (11,3) / 67,2 (10,9)	61,26 (11,23) / 59,94 (9,71)	68,6 / 70,7	64 / 63	-	62,94 (11,35) / 64,47 (10,91)
Mænd, n (%) Intervention/ Komparator	116 (57) / 98 (48)	277 (53,1) / 263 (50,2)	72 (48) / 73 (48,7)	292 (50,7) / 276 (47,7)	20 (40) / 22 (44)	37 (50) / 40 (47,6)	25 (56,8) / 23 (50)	-	64 (52) / 58 (46,7)
Metastaser, n (%)	236 (58,1)	554 (53)	193 (64,3))	785 (68)	40 / 44	53 (76,8) / 62 (75,6)	38 (86,4) / 33 (71,7)	-	86 (70,2) / 85 (68,8)

Mave-tarmkræft, n (%)	177 (43,6)	305 (29,2)	105 (35)	375 (32,5)	23 / 19[%]	2 (2,7) / 1 (1,2)[#]	19 (43,2) / 18 (39,1)[@]	-	-
Hæmatologisk kræft, n (%)	31 (7,6)	111 (10,6)	28 (9,3)	85 (7,4)	-	0	0	-	-
Hjernetumor, n (%)	3 (0,7)	-	8 (2,7)	0 (0,0)	0	0 / 3 (3,6)	0	-	-

ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*. SF-12 v2 = version 2 af *Short Form*, et spørgeskema vedr. livskvalitet med 12 spørgsmål. ACTS = *Anti-Clot Treatment Scale*. ^Studiet blev stoppet, før sample size på 100 patienter i hver gruppe blev inkluderet. *VTE kan være symptomatisk eller tilfældig (asymptomatisk, men opdages f.eks. ved billeddiagnostik). I denne behandlingsvejledning skelnes ikke imellem de to typer af VTE. [&]PRIORITY definerer ny VTE mere snævert end øvrige studier, der udover tilbagevendende VTE også inkluderer forværring af eksisterende VTE. [%]Coloncancer. [#]Øvre mavetarmkræft; kolorektalkræft er også rapporteret: 13 (17,6)/19 (22,6). [@]Kræft i tolvfingertarmen er også rapporteret: 0 (0)/2 (2).

5.1.2 Evidensens kvalitet

Klinisk spørgsmål 1
Medicinrådet har anvendt AMSTAR-2 til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen af systematiske litteraturgennemgange. Ueyama et al. 2021 [14] er vurderet at være af lav kvalitet (se bilag 8). Medicinrådet anvender almindeligvis CINeMA til vurdering af kvaliteten af evidensen af netværksmetaanalyser. I forbindelse med den konkrete netværksmetaanalyse, som indgår i Ueyama et al. 2021, har Medicinrådet ikke haft de nødvendige oplysninger til at foretage denne vurdering.

Klinisk spørgsmål 2
Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 7). For de studier, som var publiceret som fuldtekst, blev Cochrane Risk af bias tool 2.0 anvendt (bilag 6). Data fra CONKO-11 og CANVAS er indhentet alene fra abstracts. Dette medfører høj risiko for bias, da informationer om studierne er mangelfulde.

Metaanalyserne præsenteres opdelt på risiko for bias. Den samlede kvalitet af evidensen er lav, hvis alle studier, uanset risiko for bias, medtages. Hvis evidensen baseres på studier med lav risiko for bias, er den samlede kvalitet af evidensen moderat.

5.2 Protokolafvigelser

Litteratur. I Medicinrådets protokol for behandlingsvejledningen står beskrevet, at abstracts *ikke* vil blive anvendt i litteratursøgningen. Søgningen efter abstracts er derfor en afvigelse fra protokollen. Baggrunden for denne ændring er, at Medicinrådet ønsker at forholde sig til data fra eventuelle igangværende kliniske studier og data eller informationer fra primærstudier, som ikke er publiceret i primærartikler, f.eks. øvrige kliniske endepunkter som livskvalitet eller sikkerhed samt resultater fra et længere opfølgningstidspunkt. Medicinrådet har derfor valgt systematisk at søge efter og inkludere abstracts, som indeholder data, der ikke er præsenteret i primærartikler.

Dabigatran. Det fremgår af Medicinrådets protokol, at dabigatran var planlagt til at indgå som en komparator. Dabigatran indgår imidlertid ikke i besvarelsen af de kliniske spørgsmål. I analyserne for klinisk spørgsmål 1 er dabigatran inkluderet, selvom datagrundlaget for dette lægemiddel er meget usikkert. Datagrundlaget stammer fra en mindre subgruppeanalyse i et studie, hvis primære patientpopulation ikke er kræftpatienter med VTE, og sammenligningen er en indirekte analyse. Dabigatran indgår ikke som komparator i nogen af de inkluderede studier i klinisk spørgsmål 2. Dabigatran har en række ulemper i forhold til sikkerheden, som ikke ses ved de øvrige DOAK-præparater. Derudover har dabigatran en anden virkningsmekanisme. De parvise sammenligninger med de øvrige lægemidler vs. dabigatran er derfor ikke præsenteret. Fagudvalget vurderer, at dabigatran ikke bør anvendes rutinemæssigt til patienter med kræft og VTE.

5.3 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater til behandling af patienter med kræft samt venøs tromboemboli?

5.3.1 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt fagudvalgets vurdering heraf.

For hvert effektmål er indsat figurer, som viser de relative forskelle i form af *forest plots*, hvor den relative risiko (RR) for hver parvise sammenligning er illustreret. Analyserne er taget fra det systematiske review [14] og belyser ikke en rangordning af DOAK-præparaterne, men giver information om effektforskelle via parvise sammenligninger.

Ligeledes er der for hvert effektmål indsat en tabel (tabel 5.2-5.5) med antal behandlede patienter samt de absolutte antal hændelser, som blev observeret i de studier, der var inkluderet i den publicerede netværksmetaanalyse [14]. Tabellerne bidrager som supplerende information og inddrages ikke i analyserne. Studierne varierer i antal patienter, derfor er der også stor forskel i antal hændelser. Hændelsesraterne er udregnet (antal hændelser/antal behandlede patienter).

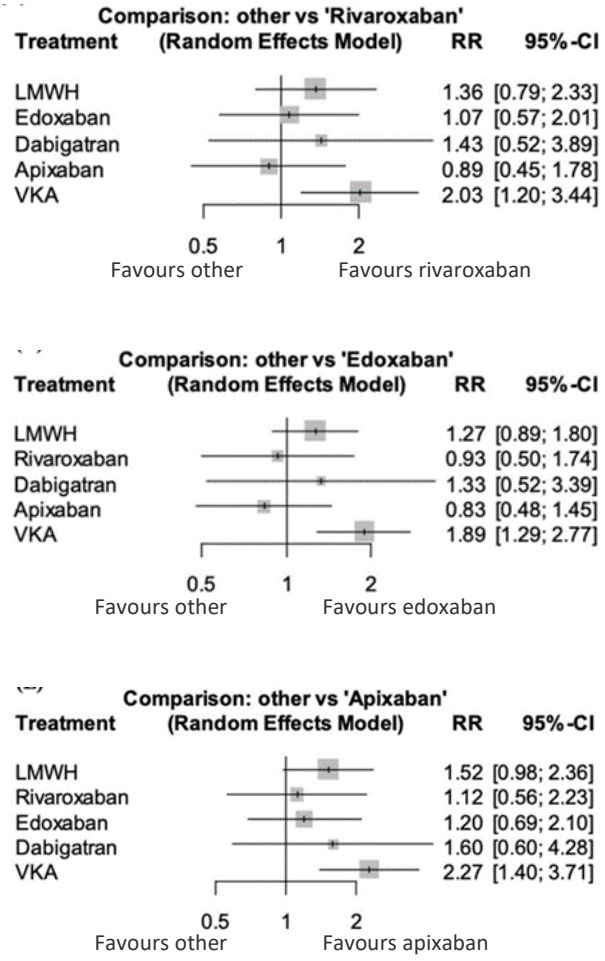
Den kliniske relevans af de estimerede relative forskelle er vurderet ved at beregne, hvor høj hændelsesraten skal være for, at den relative forskel svarer til en absolut forskel, der overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Dette gøres ved formlen:

$$\frac{MKRF}{(RR-1)} = p_{min}$$

Hvor MKRF er mindste klinisk relevante forskel, RR er den relative risiko (> 1), og p_{min} er hvor høj hændelsesraten mindst skal være for, at den absolutte forskel svarer til MKRF.

Ny venøs tromboemboli (kritisk effektmål)
Ny VTE er et kritisk effektmål, da det øger risikoen for komplikationer og død og medfører en forringelse af patientens livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel i andel, som oplever et nyt VTE-tilfælde (hændelsesrate), blev i protokollen fastsat til 4 procentpoint ved 6 måneder.

Figur 5.1 viser de relative sammenligninger fra netværksmetaanalysen, som peger i retning af, at der ikke er væsentlig forskel i risikoen for ny VTE imellem rivaroxaban, edoxaban og apixaban. Den relative risiko er maksimalt 1,20 (apixaban vs. edoxaban). Estimatet er behæftet med stor usikkerhed, og konfidensintervallerne inkluderer 1. En RR på 1,20 betyder, at den absolutte hændelsesrate skal være mindst 20 %, for at dette overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 4 %-point (dvs. 1,2*20 % - 20 %). Den maksimalt observerede hændelsesrate er 13 %, hvilket er væsentligt lavere. Forskellen er dermed hverken statistisk signifikant eller klinisk relevant.



Figur 5.1 Relativ risiko for ny VTE [14]. Grå firkanter illustrerer effektestimatet, og de vandrette linjer viser konfidensintervallet.

Af tabel 5.2 fremgår de absolutte tal for ny VTE for hvert inkluderet studie. I de inkluderede studier spænder andelene, som oplever et nyt VTE-tilfælde, fra 1-6 % for apixaban, 4-5 % for rivaroxaban og 9 % for edoxaban.

Tabel 5.2. Antal hændelser (ny VTE) for hver intervention i studierne [14]. Hændelsesrater er udregnet som antal hændelser per antal kræftpatienter.

Studie	Sammen-ligning	Antal patienter	Ny VTE	Ny DVT	Ny PE	VTE hændelses-rate
DOAK vs. VKA						
AMPLIFY	**Apixaban**	**81**	**3**	n/a	n/a	**4 %**
	VKA	78	5	n/a	n/a	6 %

Studie	Samme n-ligning	Antal patienter	Ny VTE	Ny DVT	Ny PE	VTE hændelses-rate
EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE	**Rivaroxa-ban**	**354**	**16**	n/a	n/a	**5 %**
	VKA	301	20	n/a	n/a	7 %
HOKUSAI-VTE	**Edoxaban**	**187**	**17**	n/a	n/a	**9 %**
	VKA	196	26	n/a	n/a	13 %
RE-COVER I RE-COVER II	Dabiga-tran	173	9	7	2	5 %
	VKA	162	12	10	1	7 %
DOAK vs. LMH						
ADAM-VTE	**Apixaban**	**145**	**1**	0	0	**1 %**
	LMH	142	9	6	1	6 %
CARAVAGGIO	**Apixaban**	**576**	**32**	13	19	**6 %**
	LMH	579	46	15	32	8 %
HOKUSAI VTE cancer	**Edoxaban**	**522**	**41**	19	27	**8 %**
	LMH	524	59	35	28	11 %
SELECT-D	**Rivaroxa-ban**	**203**	**8**	**3**	**4**	**4 %**
	LMH	203	18	7	9	9 %

CRNMB*: clinically relevant non-major bleeding*; DOAK: direkte orale antikoagulatia; DVT: dyb venetrombose; LMH: lavmolekylær heparin; PE: pulmonal embolisme; VKA: vitamin K antagonist; VTE: venøs tromboembolisme.

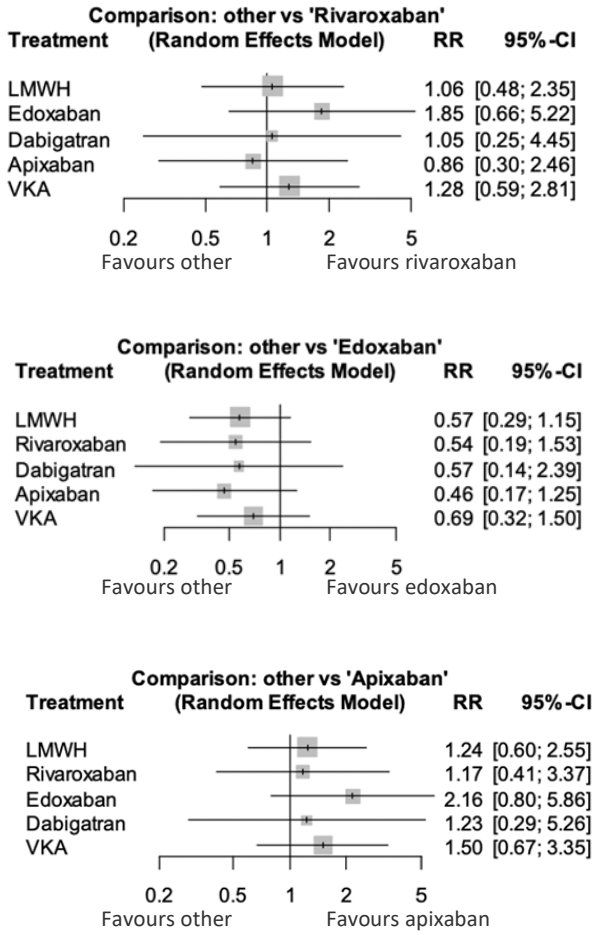
Fagudvalgets vurdering af effektmålet ny VTE

Netværksmetaanalysen viser, at der ikke er forskel i den relative risiko for at få en ny VTE. Ud fra de beregnede absolutte forskelle kan det ligeledes ikke konkluderes, at der er klinisk betydende forskelle på risikoen for ny VTE inden for gruppen af DOAK. Fagudvalget vurderer, at rivaroxaban, edoxaban og apixaban giver en lige lav risiko for ny VTE, om end resultatet er behæftet med usikkerhed.

Alvorlige blødninger (kritisk effektmål)

Alvorlige blødninger er et kritisk effektmål, da det øger risikoen for død og varige mén og kan indskrænke patientens behandlingsmuligheder. Ifølge *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) er alvorlige blødninger defineret ved blødninger, der er fatale, livstruende, medfører kronisk skade eller forbruger store hospitalsressourcer. Den mindste klinisk relevante forskel i andelen af alvorlige blødninger blev i protokollen fastsat til 3 procentpoint efter 6 måneder.

Figur 5.2 viser de relative sammenligninger fra netværksmetaanalysen, der indikerer nogen variation i risikoen for alvorlige blødninger imellem rivaroxaban, edoxaban og apixaban, idet risikoen er op til 2,16 gange højere for edoxaban sammenlignet med apixaban. Estimatet er behæftet med stor usikkerhed, og konfidensintervallerne inkluderer 1. Med en mindste klinisk relevant forskel på 4 procentpoint vil en 2,16 ganges øgning kræve en hændelsesrate på 3,4 % for apixaban, for at den absolutte forskel overskrider 4 procentpoint (dvs. 2,16*3,4 % - 3,4 %).



Figur 5.2. Relativ risiko for alvorlig blødning [14]. Grå firkanter illustrerer effektestimatet og de vandrette linjer viser konfidensintervallet.

Af tabel 5.3 fremgår de absolutte tal for alvorlige blødninger for hvert inkluderet studie. I de inkluderede studier spænder andelene, som fik alvorlige blødninger, fra 0-4 % for apixaban, 2-5 % for rivaroxaban og 3-7 % for edoxaban.

Tabel 5.3. Antal hændelser (alvorlige blødninger) for hver intervention i studierne [14]. Hændelsesrater er udregnet som antal hændelser per antal kræftpatienter.

Studie	Sammenligning	Antal patienter	Alvorlige blødninger	Hændelsesrate
DOAK vs. VKA				
AMPLIFY	**Apixaban**	**81**	**2**	**2 %**
	VKA	78	4	5 %
EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE	**Rivaroxaban**	**354**	**8**	**2 %**
	VKA	301	15	5 %
HOKUSAI-VTE	**Edoxaban**	**187**	**5**	**3 %**
	VKA	196	3	2 %
RE-COVER I RE-COVER II	**Dabigatran**	**173**	**6**	**3 %**
	VKA	162	7	4 %
DOAK vs. LMH				
ADAM-VTE	**Apixaban**	**145**	**0**	**0 %**
	LMH	142	2	1 %
Caravaggio	**Apixaban**	**576**	**22**	**4 %**
	LMH	579	23	4 %
HOKUSAI VTE-cancer	**Edoxaban**	**522**	**36**	**7 %**
	LMH	524	21	4 %
SELECT-D	**Rivaroxaban**	**203**	**11**	**5 %**
	LMH	203	6	3 %

CRNMB: *clinically relevant non-major bleeding*; DOAK: direkte orale antikoagulantia; DVT: dyb venetrombose; LMH; lavmolekylær heparin; PE: pulmonal embolisme; VKA: vitamin K-antagonist; VTE: venøs tromboembolisme.

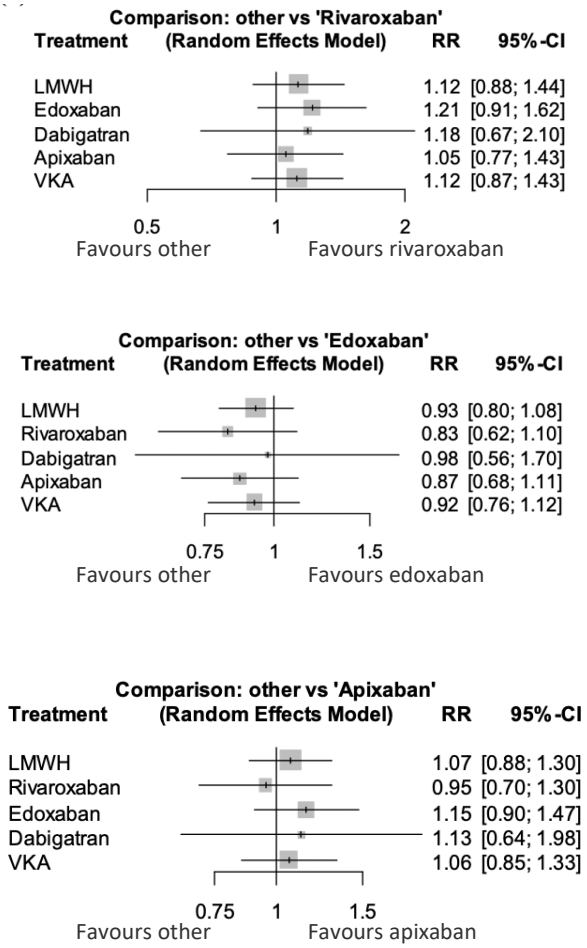
I PRIORITY, som ikke indgår i netværksmetaanalysen, blev effekten af rivaroxaban og apixaban over for LMH undersøgt blandt patienter med mave-tarmkræft. Et pragmatisk studiedesign tillod, at den behandlende læge frit kunne vælge behandling med rivaroxaban og apixaban (data for DOAK i hovedanalyserne behandlet samlet), men i en følsomhedsanalyse (supplerende materiale) blev der særskilt set på effekter af rivaroxaban og apixaban. Her sås ingen væsentlig forskel i risikoen for alvorlige blødninger (HR 1,31 (95 % CI 0,31; 5,49); p=0,710) [26]. Resultatet er dog baseret på få hændelser og et ikke-randomiseret design og er derfor behæftet med stor usikkerhed.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlig blødning
Netværksmetaanalysen viser, at der ikke er forskel i den relative risiko for alvorlige blødninger. Ud fra de relative forskelle kan det derfor ikke konkluderes, at der er klinisk betydende forskelle på risikoen for at opleve alvorlig blødning inden for gruppen af DOAK. Fagudvalget vurderer, at risikoen for at udvikle en alvorlig blødning ved behandling med rivaroxaban, edoxaban eller apixaban overordnet set ikke er forskellig.

For flere oplysninger vedr. særskilt brug af apixaban til undergrupper, som ikke er velrepræsenteret i netværksanalysen, se afsnit 5.4. *Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.*

Dødelighed (kritisk effektmål)
Dødelighed er et kritisk effektmål, da AK-behandling ikke bør øge risikoen for at dø. Den mindste klinisk relevante forskel i andel af patienter, som døde, blev i protokollen fastsat til 5 procentpoint efter 6 måneder.

Ifølge netværksmetaanalysen var der imellem rivaroxaban, edoxaban og apixaban ingen statistisk signifikant forskel i dødelighed uanset årsag.



Figur 5.3. Relativ risiko for død [14]. Grå firkanter illustrerer effektestimatet og de vandrette linjer viser konfidensintervallet.

Figur 5.3 viser de relative sammenligninger fra netværksmetaanalysen. De relative forskelle i dødelighed peger i retning af, at der ikke er statistisk signifikant forskel imellem rivaroxaban, edoxaban og apixaban. Den relative forskel er maksimalt 1,21 (rivaroxaban vs. edoxaban), hvilket med en antaget hændelsesrate for rivaroxaban på 24 % svarer til 5 procentpoint (dvs. 24*1,21 – 24). Dog er konfidensintervallerne alle brede og inkluderer 1. Resultatet er derfor behæftet med stor usikkerhed og bør tolkes varsomt.

Af tabel 5.4 fremgår de absolutte tal for antal dødsfald for hvert inkluderet studie. Ikke alle studierne har rapporteret antal dødsfald. I de inkluderede studier, som gjorde, spænder andelene, der døde, fra 16-23 % for apixaban, 17-24 % for rivaroxaban, 39 % for edoxaban og 15 % for dabigatran. Hændelsesraterne for DOAK skal sammenholdes med hændelsesraterne for komparatorerne, der også varierer mellem studier. Dette betyder, at netværksmetaanalysens validitet er nedsat, og resultatet må anses at være behæftet med stor usikkerhed.

Tabel 5.4. Antal hændelser (død) for hver intervention i studierne [14]. Hændelsesrater er udregnet som antal hændelser per antal kræftpatienter.

Studie	Sammenligning	Antal patienter	Dødelighed	Hændelsesrate
DOAK vs. VKA				
AMPLIFY	**Apixaban**	**81**	**n/a**	-
	VKA	78	n/a	
EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE	**Rivaroxaban**	**354**	**58**	**17 %**
	VKA	301	53	**18 %**
HOKUSAI-VTE	**Edoxaban**	**187**	**n/a**	-
	VKA	196	n/a	
RE-COVER I RE-COVER II	**Dabigatran**	**173**	**26**	**15 %**
	VKA	162	23	
DOAK vs. LMH				
ADAM-VTE	**Apixaban**	**145**	**23**	**16 %**
	LMH	142	15	**11 %**
CARAVAGGIO	**Apixaban**	**576**	**135**	**23 %**
	LMH	579	153	**26 %**
HOKUSAI VTE-cancer	**Edoxaban**	**522**	**206**	**39 %**
	LMH	524	192	**37 %**
SELECT-D	**Rivaroxaban**	**203**	**48**	**24 %**
	LMH	203	56	**28 %**

CRNMB: *clinically relevant non-major bleeding*; DOAK: direkte orale antikoagulatia; DVT: dyb venetrombose; LMH: lavmolekylær heparin; PE: pulmonal embolisme; VKA: vitamin K antagonist; VTE: venøs tromboembolisme.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet dødelighed

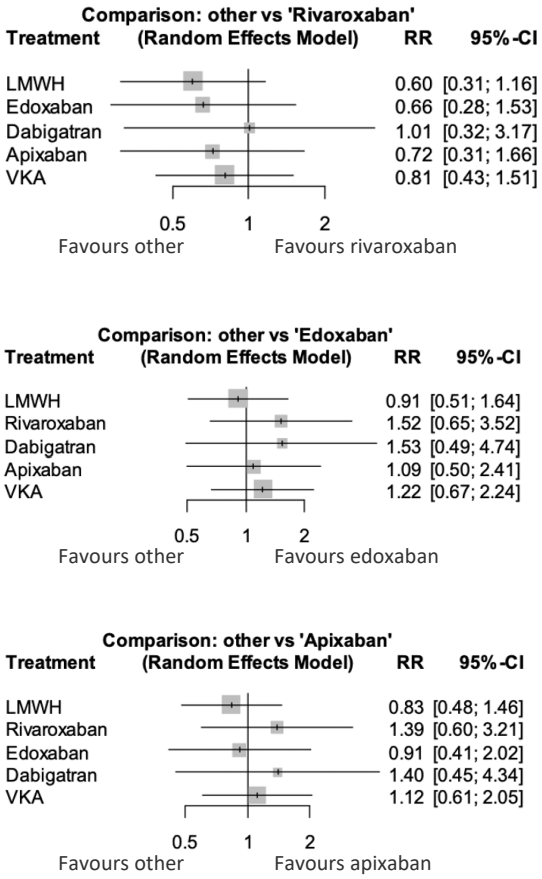
Netværksmetaanalysen viser, at der ikke er forskel i den relative risiko for at dø, hvad enten man behandles med apixaban, rivaroxaban eller edoxaban. Ud fra de absolutte tal er der stor variation i hændelsesraterne mellem de enkelte studier, som er inddraget i netværksmetaanalysen, og resultaterne skal tolkes med forsigtighed.

Indenfor gruppen af DOAK vurderer fagudvalget, at risikoen for død er den samme ved behandling med rivaroxaban, edoxaban og apixaban, om end resultatet er behæftet med usikkerhed.

Mindre blødninger (vigtigt effektmål)

Mindre blødninger er et vigtigt effektmål, da de ofte er generende for patienten og dermed har betydning for livskvaliteten og potentielt for at fortsætte med AK-behandling. Mindre blødninger er i studierne defineret som 'klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger' (*Clinically Relevant Non-Major Bleeding*; CRNMB). Kriterierne for CRNMB er relativt løse, og der er derfor mindre variationer af definitionen mellem studierne. Fagudvalget vurderer dog, at definitionerne af mindre blødninger er tilstrækkeligt sammenlignelige. Den mindste klinisk relevante forskel for effektmålet blev i protokollen fastsat til 4 procentpoint efter 6 måneder.

Figur 5.4 viser de relative sammenligninger fra netværksmetaanalysen, som viser, at den største relative forskel er på 1,52 (edoxaban vs. rivaroxaban), hvilket kræver en hændelsesrate for edoxaban på mindst 7,7 % (dvs. 1,52*7,7 – 7,7 = 4 %). for at være klinisk relevant. Dog er samtlige konfidensintervaller brede og inkluderer 1. Resultatet er derfor behæftet med stor usikkerhed og bør tolkes varsomt.



Figur 5.4. Relativ risiko for mindre blødninger [14]. Grå firkanter illustrerer effektestimatet, og de vandrette linjer viser konfidensintervallet.

Af tabel 5.5 fremgår de absolutte tal for mindre blødninger. Hovedparten af de inkluderede studier har anvendt betegnelsen klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger, som her anvendes til analyse af mindre blødninger i metaanalysen.

I de inkluderede studier spænder andelene, som oplever en mindre blødning, fra 6-11 % for apixaban, 12-14 % for rivaroxaban, 10 % for dabigatran og 9-15 % for edoxaban. De absolutte tal kan tyde på, at der er en forskel mellem lægemidlerne, men det kan ikke konkluderes, at forskellen overskrider den mindste klinisk relevante forskel på 4 procentpoint. Der er betydelig variation i hændelsesraterne mellem komparatorer, hvilket betyder, at netværksmetaanalysens validitet er nedsat.

Tabel 5.5. Antal hændelser (mindre blødninger) for hver intervention i studierne [14]. Hændelsesrater er udregnet som antal hændelser per antal kræftpatienter. CRNMB: klinisk relevant ikke-alvorlig blødning

Studie	Sammen-ligning	Antal patienter	Mindre blødninger (CRNMB)	Hændelses-rater
DOAK vs. VKA				
AMPLIFY	**Apixaban**	**81**	**9**	**11%**
	VKA	78	14	18 %
EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE	**Rivaroxaban**	**354**	**48**	**14 %**
	VKA	301	49	16 %
HOKUSAI-VTE	**Edoxaban**	**187**	**16**	**9 %**
	VKA	196	23	12 %
RE-COVER I RE-COVER II	**Dabigatran**	**173**	**17**	**10 %**
	VKA	162	13	8 %
DOAK vs. LMH				
ADAM-VTE	**Apixaban**	**145**	**9**	**6 %**
	LMH	142	7	5 %
CARAVAGGIO	**Apixaban**	**576**	**52**	**9 %**
	LMH	579	35	6 %
HOKUSAI VTE-cancer	**Edoxaban**	**522**	**76**	**15 %**
	LMH	524	58	11 %
SELECT-D	**Rivaroxaban**	**203**	**25**	**12 %**

Studie	Sammen-ligning	Antal patienter	Mindre blødninger (CRNMB)	Hændelses-rater
	LMH	203	7	3 %

CRNMB: *clinically relevant non-major bleeding*; DOAK: direkte orale antikoagulatia; DVT: dyb venetrombose; LMH: lavmolekylær heparin; PE: pulmonal embolisme; VKA: vitamin K antagonist; VTE: venøs tromboembolisme.

I en følsomhedsanalyse fra PRIORITY (supplerende materiale til hovedpublikation) sås ingen væsentlig forskel mellem rivaroxaban og apixaban i risikoen for CRNMB (HR 1,51 (95 % CI 0,36; 6,31); p=0,575) [26]. Resultatet er dog baseret på få hændelser og derfor behæftet med stor usikkerhed.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet mindre blødninger
Netværksmetaanalysen viser, at der ikke er forskel i den relative risiko for mindre blødninger. Ud fra de absolutte tal er der stor variation i hændelsesraterne mellem de enkelte studier, som er inddraget i netværksmetaanalysen, og resultaterne skal tolkes med forsigtighed.

Indenfor gruppen af DOAK vurderer fagudvalget, at risikoen for at forårsage mindre blødninger er den samme ved behandling med rivaroxaban, edoxaban og apixaban, om end resultatet er behæftet med usikkerhed.

For flere oplysninger vedr. særskilt brug af apixaban til undergrupper, som ikke er velrepræsenteret i netværksanalysen, se afsnit 5.4. *Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.*

Livskvalitet (vigtigt effektmål)
Livskvalitet er et vigtigt effektmål, da patienternes livskvalitet påvirkes af at få en VTE. Det skyldes den associerede sygdomsbelastning og især den øgede risiko for dødelighed, som kan medføre betydelig ængstelse hos patienterne [29].

Der blev ikke identificeret data vedrørende livskvalitet til sammenligning mellem DOAK-præparaterne, og fagudvalget kan derfor ikke vurdere, om der er forskel mellem behandlingerne ift. effektmålet livskvalitet.

5.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Apixaban til patienter med øget blødningsrisiko pga. kræfttype
De inkluderede studier, som netværksanalysen [14] er baseret på, består af heterogene populationer, hvad angår kræfttyper. Dette er særligt væsentligt, idet nogle typer af kræft har en forhøjet blødningsrisiko i sig selv. Eftersom disse kræfttyper er dårligt repræsenteret i datagrundlaget, er det muligt, at der er forskelle mellem DOAK-præparaterne, som overses i resultaterne for klinisk spørgsmål 1. Hertil er også af betydning, at netværksmetaanalysen mangler præcision og er behæftet med nogen usikkerhed. Fagudvalget er bekendt med publiceret litteratur, der understøtter brug af apixaban til f.eks. mave-tarmkræft [1]. Fagudvalget har herudover klinisk erfaring for, at apixaban har en bedre blødningsrisikoprofil end rivaroxaban og edoxaban.

5.4.1 Samlet vurdering (DOAK)

Resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler omfattet af klinisk spørgsmål 1.

Indenfor gruppen af DOAK er det fagudvalgets vurdering, at rivaroxaban, edoxaban og apixaban er lige effektive og har sammenlignelige sikkerhedsprofiler for størstedelen af patienter med kræft og VTE. De tre lægemidler anses derfor for at være ligestillede og kan alle anvendes til patienter med kræft og VTE, som vurderes at have gavn af DOAK-behandling. Der er imidlertid klinisk erfaring for, at apixaban med fordel kan anvendes til patienter med øget blødningsrisiko pga. en formodet bedre blødningsprofil.

5.5 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK-præparater og LMH-præparater til behandling af kræftpatienter med venøse tromboembolier?

5.5.1 Resultater pr. effektmål

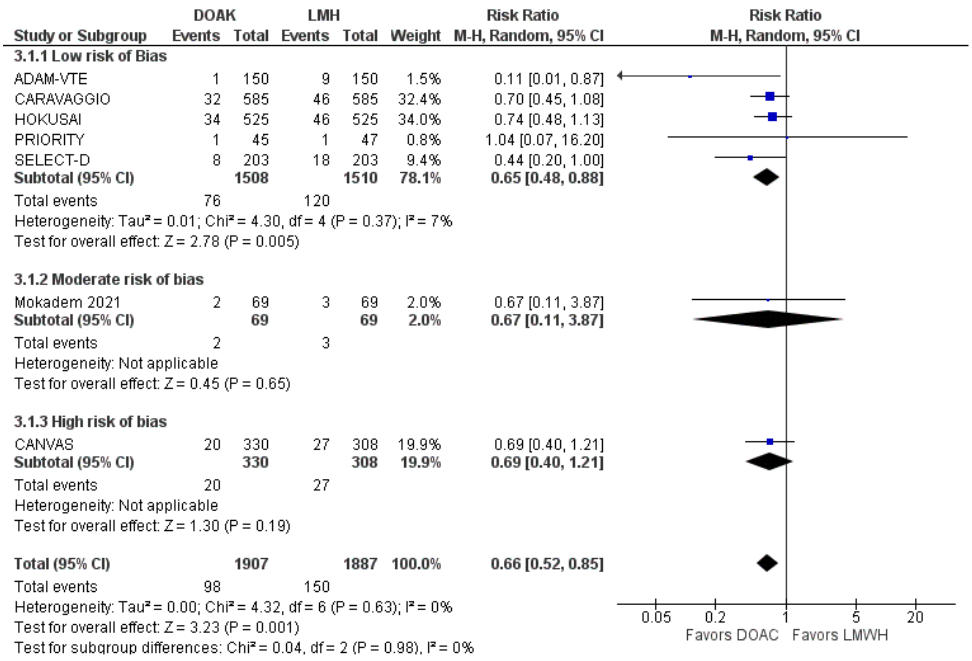
Ny episode med venøs tromboemboli (kritisk effektmål)
Ny VTE er et kritisk effektmål, da det øger risikoen for komplikationer og død og medfører en forringelse af patientens livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel i andel, der oplever ny VTE, blev i protokollen fastsat til 4 procentpoint ved 6 måneder.

Ni inkluderede studier rapporterer data for dette effektmål. Ny VTE blev defineret tilstrækkeligt ens på tværs af studierne, til at data kan anvendes i metaanalyser.

I syv af studierne var opfølgningstiden 6 måneder (SELECT-D[19], HOKUSAI [20], ADAM-VTE [21], CARAVAGGIO [22], Mokadem 2021 [24], CANVAS [27] og PRIORITY [26]). Data fra disse studier anvendes som hovedanalyse. Desuden præsenteres analyser for opfølgningstid på 3 måneder med data fra to studier (CASTA-DIVA [25] og CONKO-11 [28]) og 12 måneder med data fra HOKUSAI [30].

Ny VTE, 6 måneders opfølgningstid, figur 5.5
For gruppen af DOAK var der 98 tilfælde af ny VTE ud af en samlet population på 1907 patienter, hvilket giver en hændelsesrate på 5 %. For gruppen af LMH var der 150 tilfælde af ny VTE ud af en samlet population på 1887 patienter, hvilket giver en hændelsesrate på 8 %. Forskellen er dermed 3 %-point, hvilket ikke er klinisk relevant. Raterne er tilsvarende, hvis kun studier med lav risiko for bias medtages; 5 % for DOAK (76/1508) og 8 % for LMH (120/1510).

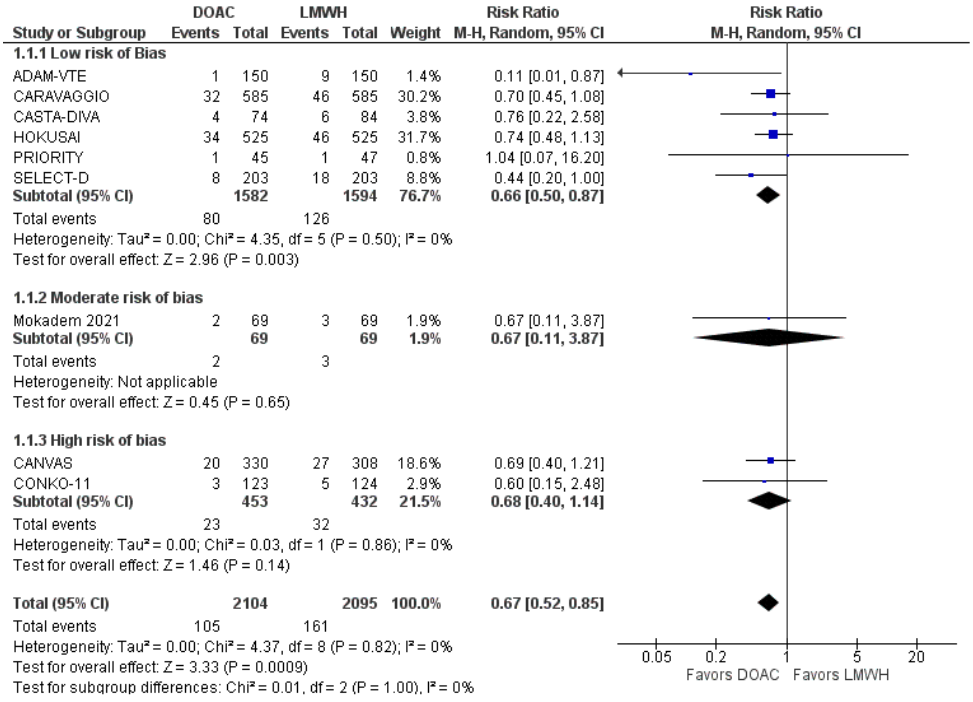
DOAK giver en lavere relativ risiko for ny VTE, sammenlignet med LMH (RR = 0,66 (95 % CI 0,52; 0,85)), når alle studierne inkluderes. Når analysen kun baseres på data fra de fem studier med lav risiko for bias, er den relative risiko uændret (RR = 0,65 (95 % CI 0,48; 0,88)). Der er dog generelt en lav hændelsesrate.



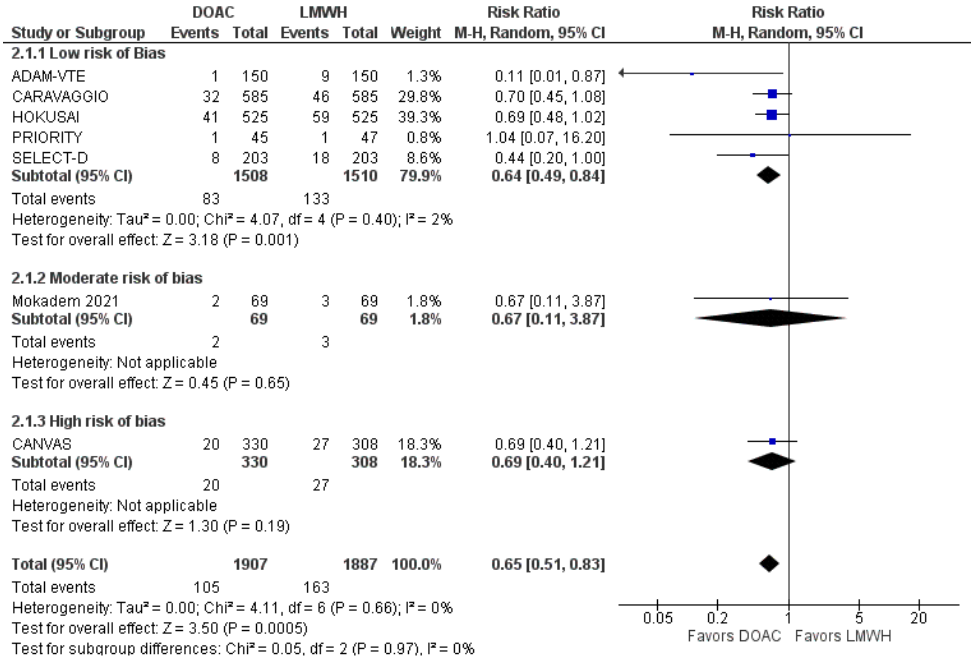
Figur 5.5 Metaanalyseresultater for Ny VTE (6 måneders opfølgningstid) (kritisk)

Ny VTE, 3-6 måneders og 6-12 måneders opfølgningstid, figur 5.6 og 5.7

Det ændrer kun marginalt ved det samlede resultat at medtage data for studierne med 3 eller 12 måneders opfølgning i analysen. RR er herved henholdsvis 0,67 (95 % CI 0,52; 0,85) og 0,65 (95 % CI 0,51; 0,83). Når analysen udelukkende baseres på data fra de seks studier med lav risiko for bias, er RR på henholdsvis 0,66 (95 % CI 0,50; 0,87) og 0,64 (95 % CI 0,49; 0,84).



Figur 5.6 Metaanalyseresultater for Ny VTE 3-6 mdr. (kritisk)



Figur 5.7 Metaanalyseresultater for Ny VTE 6-12 mdr. (kritisk)

Fagudvalgets vurdering af effektmålet ny VTE

Vurderet ud fra andele, der oplever en ny VTE, er den absolutte forskel på 3 %-point mellem DOAK og LMH ikke klinisk relevant, da den mindste klinisk relevante forskel blev fastsat til 4 %-point i Medicinrådets protokol. Metaanalysen viser imidlertid, at risikoen for at få en ny VTE i gennemsnit er ca. 35 % lavere, hvis man er i behandling med et DOAK-præparat frem for et LMH-præparat (RR 0,65, 95 % CI 0,48; 0,88). Fagudvalget lægger vægt på størrelsen af den relative forskel, som samtidigt er statistisk signifikant, og vurderer, at der er lavere risiko for ny VTE med DOAK sammenlignet med LMH, og at denne forskel også har en klinisk relevans.

Alvorlig blødning (kritisk effektmål)

Alvorlige blødninger er et kritisk effektmål, da det øger risikoen for død og varige mén, samt kan indskrænke patientens behandlingsmuligheder. Den mindste klinisk relevante forskel i eventrate blev i protokollen fastsat til 3 %-point inden for 6 måneder.

Ni inkluderede studier rapporterer data for dette effektmål. Alvorlig blødning blev defineret i overensstemmelse med ISTH i syv af studierne. Definitionerne fremgår ikke af abstracts for CONKO-11 og CANVAS.

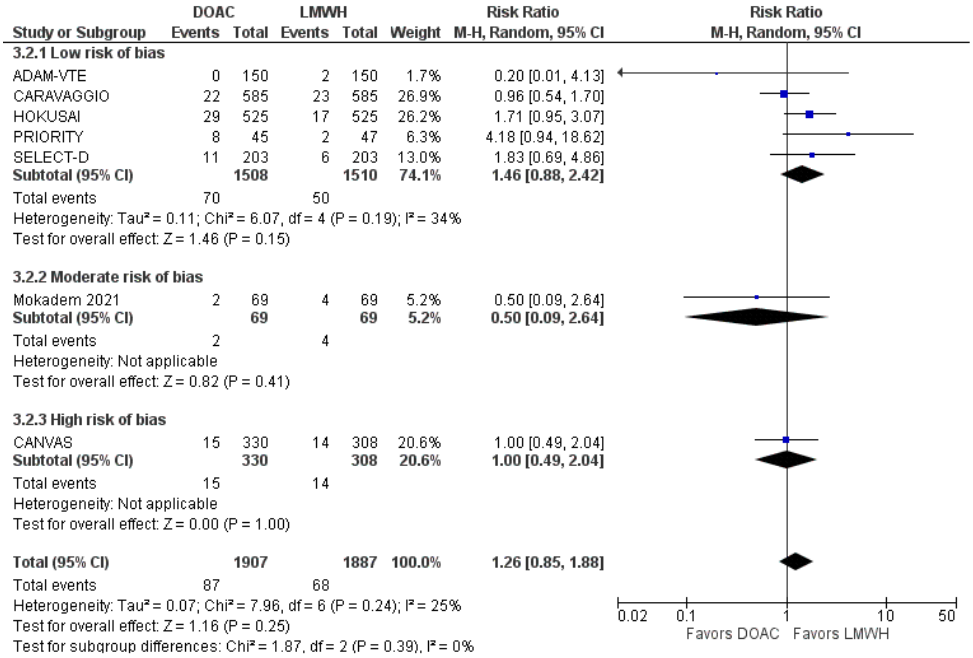
I syv af studierne var opfølgningstiden 6 måneder (SELECT-D[19], HOKUSAI [20], ADAM-VTE [21], CARAVAGGIO [22], Mokadem 2021 [24], CANVAS [27] og PRIORITY [26]). Data fra disse studier anvendes som hovedanalyse. Desuden præsenteres analyser for opfølgningstid på 3 måneder med data fra to studier (CASTA-DIVA [25] og CONKO-11 [28]) og 12 måneder med data fra HOKUSAI [30].

Alvorlige blødninger, 6 måneders opfølgningstid, figur 5.8

For gruppen af DOAK var der 87 tilfælde af alvorlige blødninger ud af en samlet population på 1907 patienter, hvilket giver en hændelsesrate på 5 %. For gruppen af

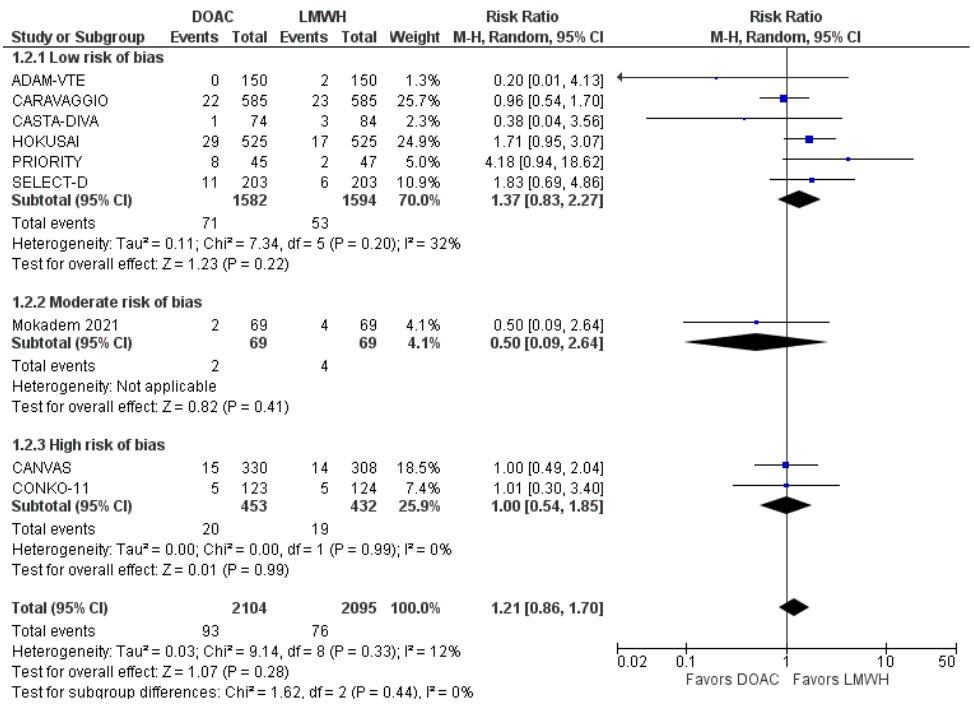
LMH var der 68 tilfælde af ny VTE ud af en samlet population på 1887 patienter, hvilket giver en hændelsesrate på 4 %. Forskellen er dermed 1 %-point, hvilket ikke er klinisk relevant. Raterne er tilsvarende, hvis kun studier med lav risiko for bias medtages; 5 % for DOAK (70/1508) og 3 % for LMH (50/1510).

I studierne forekommer flere alvorlige blødninger hos patienter i behandling med DOAK, sammenlignet med LMH, RR 1,26 (95 % CI 0,85; 1,88). Når analysen udelukkende baseres på data fra de fem studier med lav risiko for bias, er RR 1,46 (95 % CI 0,88; 2,42).

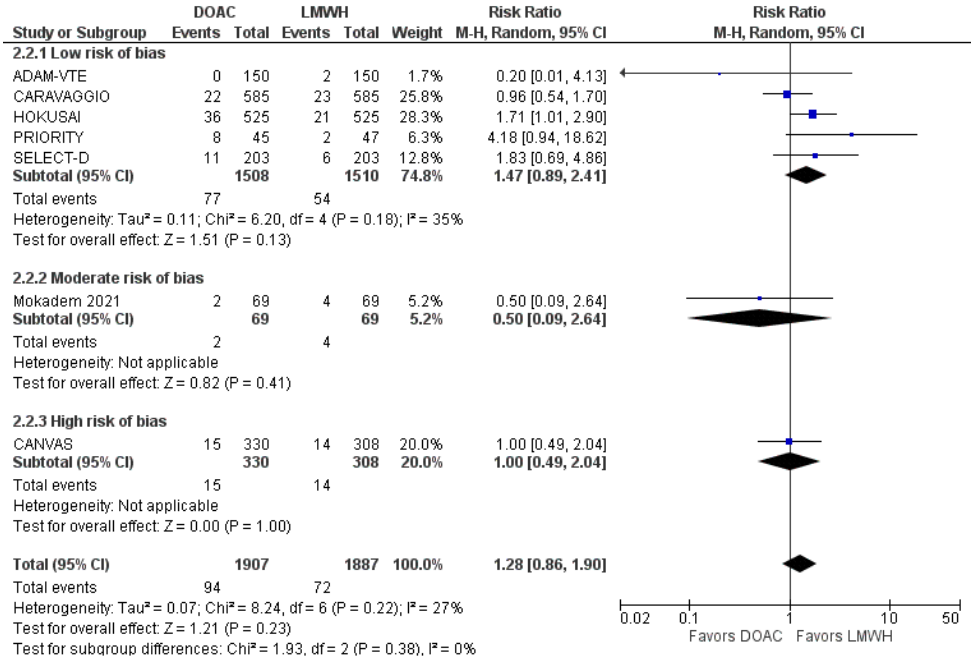


Figur 5.8 Metaanalyseresultater for alvorlig blødninger 6 mdr. (kritisk)

Alvorlig blødning, 3-6 måneders og 6-12 måneders opfølgningstid, figur 5.9 og 5.10
Det ændrer kun marginalt ved resultatet at medtage data for 3 eller 12 måneders opfølgning, hvor RR er henholdsvis 1,21 (95 % CI 0,86; 1,70) og 1,28 (95 % CI 0,86; 1,90). Når analysen udelukkende baseres på data fra de seks studier med lav risiko for bias, er RR på henholdsvis 1,37 (95 % CI 0,83; 2,27) og 1,47 (95 % CI 0,89; 2,41).



Figur 5.9 Metaanalyseresultater for alvorlig blødninger 3-6 mdr. (kritisk)



Figur 5.10 Metaanalyseresultater for alvorlig blødninger 6-12 mdr. (kritisk)

Alvorlige blødninger blandt patienter med mave-tarmkræft og kræft i urinveje

Fagudvalget har set på, om der er særskilte kræfttyper i studierne, som er associeret med øget risiko for alvorlig blødning under behandling med DOAK eller LMH. Dette kan give mulighed for at selektere patienter til behandling med enten DOAK eller LWH ved behandlingsopstart og derved optimere sikkerheden under AK-behandling.

Fagudvalget finder på baggrund af subgruppedata, at der er en øget forekomst af alvorlige blødninger blandt patienter med øvre mave-tarmkræft og kræft i urinveje efter behandling med DOAK sammenlignet med LMH. Resultaterne for blødninger er ikke opgivet ens i alle studier. Subgruppedata for de inkluderede studier er præsenteret nedenfor. Tabel 5.6 giver en oversigt over antal alvorlige blødninger pr. behandlingsarm opdelt efter kræfttype i de fire studier, hvor subgruppedata er rapporteret.

Tabel 5.6. ALVORLIG BLØDNING: Antal tilfælde ud af det samlede antal tilfælde hos patienter med den angivne kræfttype.

	SELECT-D		HOKUSAI (12 mdr.)		CARAVAGGIO		PRIORITY	
Kræfttype	Rivaroxaban n=203	Dalteparin n=203	Edoxaban n=525	Dalteparin n=525	Apixaban n=585	Dalteparin n=585	Rivaroxaban eller apixaban n=45	Dalteparin n=47
Total, mave-tarm	8/66 (12 %)	5/66 (8 %)	21/165 (13 %)	5/140 (4 %)	9/188 (5 %)	9/187 (5 %)		
Nedre mave-tarm	4/55 (7 %)	4/47 (9 %)	8/83 (10 %)	3/79 (4 %)	5/121 (4 %)	6/113 (5 %)		
Øvre mave-tarm	4/11 (36 %)	1/19 (5 %)	10/59 (17 %)	2/40 (5 %)	4/67 (6 %)	3/74 (4 %)	8/44 (18 %)	2/46 (4 %)
Urinveje og indre kønsorganer			3/66 (5 %)	1/72 (1 %)	4/66 (6 %)	6/73 (8 %)		
Urologisk	1/10 (10 %)	0/4	2/39 (5 %)	1/28 (4 %)				
Gynæko-logisk	0/6	0/7	2/47 (4 %)	2/63 (3 %)	2/60 (3 %)	2/59 (3 %)		
Lunge	1/22 (5 %)	0/25	2/77 (3 %)	0/75	4/105 (4 %)	3/95 (5 %)		

Øvre mave-tarmkraft inkluderer: spiserør, mavesæk, bugspytkirtel, lever, galde.
Urologisk kræft inkluderer: nyre, urinleder og blære (er også talt med i urinveje og indre kønsorganer).

SELECT-D. Øvre mave-tarmkræft er associeret med betydelig risiko for alvorlig blødning (særligt blødning i mave-tarmkanalen under rivaroxabanbehandling). I subgruppen af patienter med mave-tarmkræft blev der rapporteret 8 tilfælde af alvorlige blødninger blandt 66 patienter behandlet med rivaroxaban og 5 tilfælde blandt 66 patienter behandlet med dalteparin (12 % vs. 8 %). I denne subgruppe, blandt patienter med *øvre* mave-tarmkræft, var der ved interrimanalysen undervejs i studiet 4 tilfælde med alvorlig øvre blødning blandt 11 patienter behandlet med rivaroxaban sammenlignet med 1 tilfælde blandt 19 patienter behandlet med dalteparin (36 % vs. 5 %). Af sikkerhedshensyn blev patienter med øvre mave-tarmkræft efterfølgende udelukket fra

studiet. Blandt patienter med *nedre* mave-tarmkræft var der 4 tilfælde med alvorlig blødning blandt 55 patienter behandlet med rivaroxaban sammenlignet med 4 tilfælde blandt 47 patienter behandlet med med dalteparin (7 % vs. 9 %). Blandt de øvrige patienter med øvre mave-tarmkræft var der ingen tilfælde af alvorlige blødninger (ud af i alt fire patienter med kræft i galdeblæren og i alt 11 med kræft i mavesækken).

Blandt patienter med urinvejskræft (blære-, nyre- eller prostatakræft) var der i SELECT-D 1 alvorlig blødning blandt 25 patienter behandlet med rivaroxaban og ingen blandt 17 patienter behandlet med dalteparin (4 % vs. 0 %). Patienten, der oplevede alvorlig blødning på rivaroxaban, havde blærekræft (der var 10 patienter med blærekræft i rivaroxabanarmen).

HOKUSAI. Subgruppedata er opgivet ved 6 måneder og 12 måneder. Ved 6 måneder var der 29 tilfælde af alvorlige blødninger blandt patienter behandlet med edoxaban, heraf 20 i mave-tarmkanalen og 5 i nedre urinveje og kønsorganer. Der var 17 tilfælde blandt patienter behandlet med dalteparin, heraf 6 i mave-tarmkanalen [20]. Efter 12 måneder var der 36 tilfælde af alvorlige blødninger hos patienter behandlet med edoxaban, og 21 hos patienter behandlet med dalteparin (lokation ikke specificeret) [30]. Blødninger i mave-tarmkanalen forekom primært blandt patienter med mave-tarmkræft.

Blandt patienter med mave-tarmkræft var der efter 12 måneder 21 tilfælde af alvorlig blødning blandt 165 patienter behandlet med edoxaban sammenlignet med 5 tilfælde blandt 140 patienter behandlet med dalteparin (11 % vs. 4 %). Her var der blødningstilfælde både med og uden fjernelse af primær tumor [31].

Blandt patienter med kræft i urinveje og indre kønsorganer var der efter 12 måneder 3 tilfælde af alvorlig blødning blandt 66 patienter behandlet med edoxaban mod 1 tilfælde blandt 72 patienter behandlet med dalteparin (4 % vs. 1 %) [31].

Blandt patienter med blærekræft (urothelialkræft) var der efter 12 måneder 5 tilfælde af alvorlig blødning blandt 38 patienter behandlet med edoxaban mod 0 tilfælde blandt 31 patienter behandlet med dalteparin (13 % vs. 0 %) [31].

CARAVAGGIO. I såvel apixaban- som dalteparingruppen var risikoen for alvorlig blødning højest blandt patienter med mave-tarmkræft og kræft i nedre urinveje og kønsorganer, sammenlignet med andre kræftformer undersøgt i studiet. Den øgede risiko for alvorlig blødning ved disse kræftformer og øvrige kræftformer var uafhængig af valg af AK-behandling [1].

I alt 375 patienter havde mave-tarmkræft i CARAVAGGIO. Blandt patienter med øvre mave-tarmkræft var der 2 tilfælde med alvorlig blødning blandt 23 patienter behandlet med apixaban sammenlignet med 3 tilfælde blandt 31 patienter behandlet med dalteparin (9 % vs. 9 %). Blandt patienter med nedre mave-tarmkræft (kolorektalkræft) var der 5 tilfælde med alvorlig blødning blandt 121 patienter behandlet med apixaban sammenlignet med 6 tilfælde blandt 113 patienter behandlet med dalteparin (4 % vs. 5 %). Der var ingen alvorlige blødninger blandt patienter med mave-tarmkræft, der havde fået fjernet primærtumor [1].

Blandt patienter med kræft i nedre urinveje og kønsorganer (urogenital kræft) var der 4 tilfælde af alvorlig blødning blandt 66 patienter behandlet med apixaban og 6 tilfælde af alvorlig blødning blandt 73 patienter behandlet med dalteparin (18 % vs. 26 %) [1].

PRIORITY. Studiet har fokus på kræft i øvre mave-tarmkanal og kræft i lever og galdeveje. Ud af 44 patienter i DOAK-gruppen var der 8 med spiserørskræft, 19 med kræft i mavesækken, 6 med kræft i bugspytkirtlen, 8 med kræft i lever og galdeveje, 1 med kræft i overgangen mellem galdeveje og bugspytkirtel (ampulla of vater) og 2 med leverkræft (hepatocellular carcinom). Ud af 46 patienter i dalteparin-gruppen var der 5 med spiserørskræft, 18 med kræft i mavesækken, 12 med kræft i bugspytkirtlen, 9 med kræft i lever og galdeveje, 1 med kræft i tolvfingertarmen og 1 med kræft i overgangen mellem galdeveje og bugspytkirtel (ampulla of vater) [26].

Blandt patienter med disse kræftformer var der 8 tilfælde med alvorlige blødninger blandt 44 patienter behandlet med apixaban/rivaroxaban versus 2 tilfælde blandt 46 patienter behandlet med dalteparin (18 % vs. 4 %). Mave-tarmblødning var den hyppigst forekommende type af alvorlig blødning. Der var ingen tilfælde af alvorlige blødninger efter fjernelse af primærtumorer. PRIORITY rapporterer, at kræft, der involverer slimhinden i mave-tarmkanalen, er en signifikant risikofaktor for blødninger under behandling med DOAK (*Clinical Relevant Bleeding*, HR = 2,57; p = 0,036) [26].

ADAM-VTE. Der var der ingen tilfælde af alvorlige blødninger blandt patienter behandlet med apixaban, mens der var 2 tilfælde blandt patienter behandlet med dalteparin. Den bagvedliggende kræftform hos patienter med alvorlige blødninger er ikke oplyst. Blødningerne var lokaliseret til hhv. den bagerste del af bughulen (retroperitoneum) og hjernen (intrakraniel blødning) [21].

CASTA-DIVA. Der var 1 tilfælde af alvorlig blødning blandt patienter behandlet med rivaroxaban og 3 tilfælde blandt patienter behandlet med dalteparin [25]. Kræfttyperne og lokaliseringen af blødningerne er ikke angivet.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlige blødninger
Den samlede relative risiko på 1,46 (95 % CI 0,88; 2,42) viser, at der var flere tilfælde af alvorlige blødninger blandt patienter i behandling med DOAK sammenlignet med LMH, men estimatet er behæftet med stor usikkerhed. Forskellen i hyppighed af alvorlige blødninger var ikke klinisk relevant ud fra den definerede mindste klinisk relevante forskel.

Analysen er baseret på patienter med forskellige typer kræft. Repræsentationen af de forskellige kræfttyper er belyst i tabel 5.7. Fagudvalget bemærker, at der er forskel på blødningsrisikoen afhængigt af typen af kræft, eksempelvis er patienter med mave-tarmkræft og kræft i urinvejene særligt udsatte. De alvorlige blødninger observeret i studierne forekommer i højere grad blandt disse patienter, og den højere risiko ved DOAK (særligt edoxaban og rivaroxaban) sammenlignet med LMH synes mest udtalt i disse grupper. Subgrupper med højere blødningsrisiko af andre årsager er belyst under afsnit 5.6. *Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler*.

Dødelighed (kritisk effektmål)

Dødelighed er et kritisk effektmål, da AK-behandling ikke bør øge risikoen for at dø. Den mindste klinisk relevante forskel i eventraten blev i protokollen fastsat til 5 procentpoint ved 6 måneder.

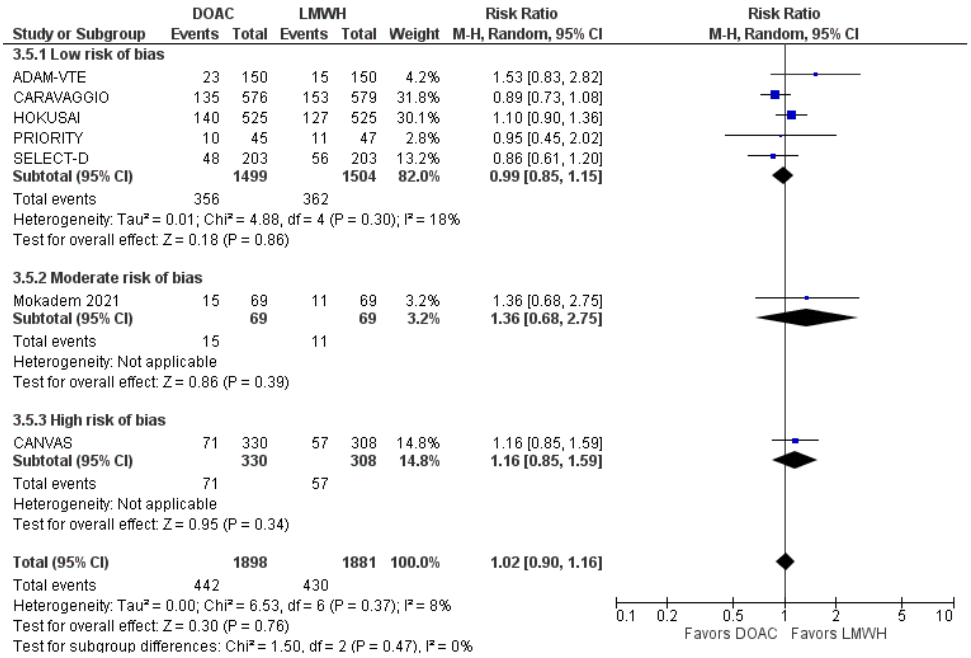
Otte inkluderede studier rapporterer direkte eller indirekte data for dette effektmål.

I syv af studierne var opfølgningstiden 6 mdr. (SELECT-D[19], HOKUSAI [20], ADAM-VTE [21], CARAVAGGIO [22], Mokadem 2021 [24], CANVAS [27] og PRIORITY [26]). Data fra disse studier anvendes som hovedanalyse. Desuden præsenteres analyser for opfølgningstid på 3 mdr. med data fra CASTA-DIVA og 12 mdr. med data fra HOKUSAI.

Dødelighed, 6 mdr. opfølgningstid, figur 5.11

Der er ikke væsentlig forskel på risikoen for død efter seks måneder, afhængigt af behandling med enten DOAK eller LMH. For gruppen af DOAK var der 442 dødsfald ud af en samlet population på 1898 patienter, hvilket giver en hændelsesrate på 23 %. For gruppen af LMH var der 430 dødsfald ud af en samlet population på 1881 patienter, hvilket også giver en hændelsesrate på 23 %. Raterne er tilsvarende, hvis kun studier med lav risiko for bias medtages; 24 % for DOAK (356/1499) og 24 % for LMH (362/1504).

Den relative risiko er 1,02 (95 % CI 0,90; 1,16), hvis alle studierne medtages, og 0,99 (95 % CI 0,85; 1,15), når analysen udelukkende baseres på de fem studier med lav risiko for bias.

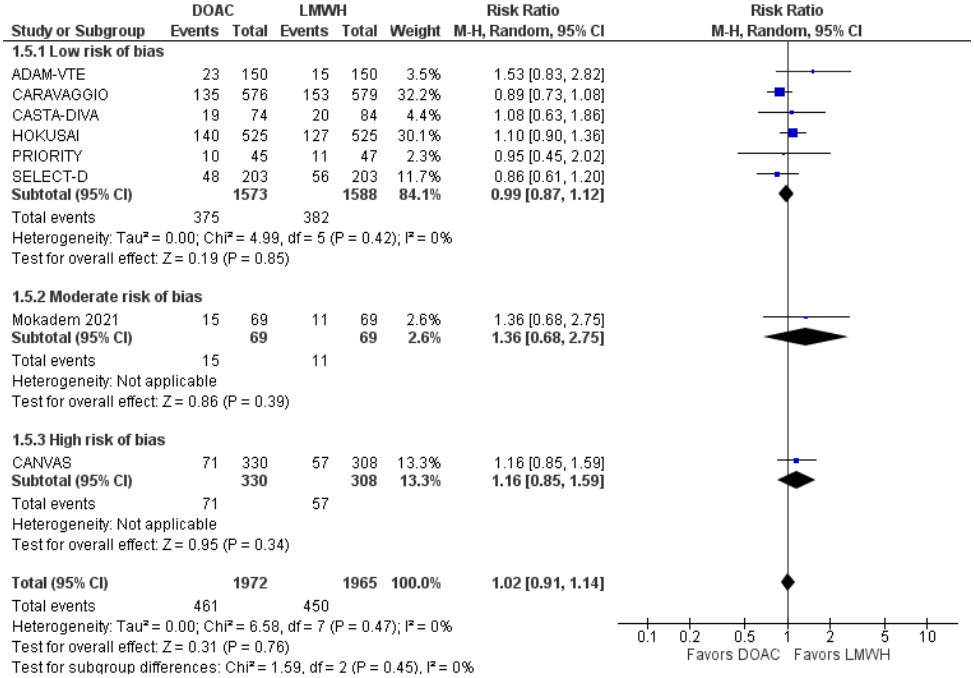


Figur 5.11 Metaanalyseresultater for dødelighed 6 mdr. (kritisk)

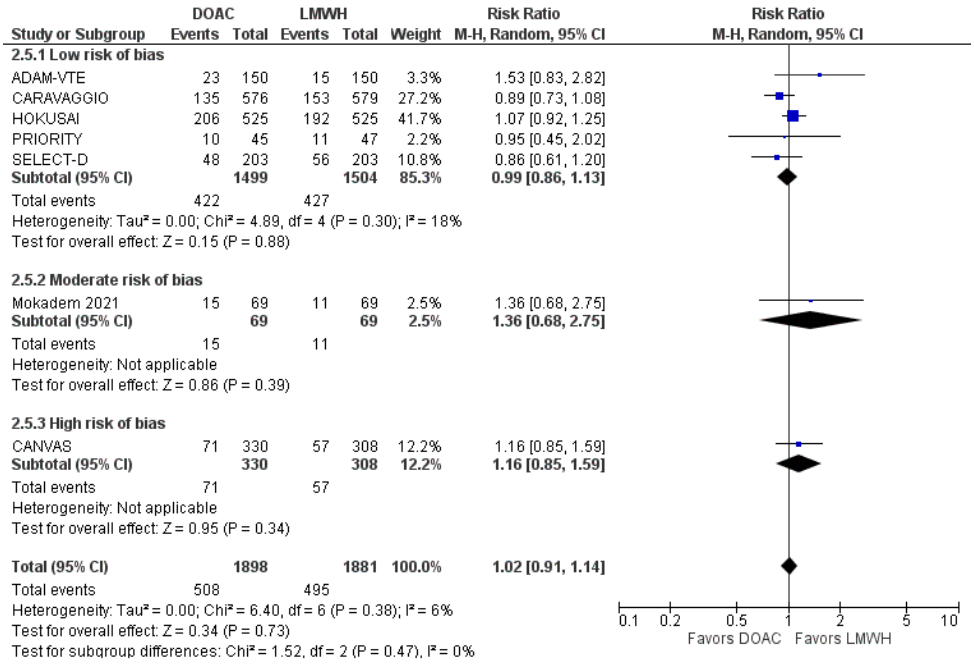
Dødelighed, 3-6 mdr. og 6-12 mdr. opfølgningstid, figur 5.12 og 5.13

Det ændrer kun marginalt ved resultatet at medtage data for 3 eller 12 måneders opfølgning, hvor RR for begge er 1,02 (95 % CI 0,91; 1,14). Når analysen udelukkende

baseres på data fra de seks studier med lav risiko for bias, er RR på henholdsvis 0,99 (95 % CI 0, 87; 1,12) og 0,99 (95 % CI 0, 86; 1,13).



Figur 5.12 Metaanalyseresultater for dødelighed 3-6 mdr. (kritisk)



Figur 5.13 Metaanalyseresultater for dødelighed 6-12 mdr. (kritisk)

SELECT-D. Ved seks måneder havde der været 104 dødsfald, henholdsvis 56 og 48 blandt patienter behandlet med dalteparin og rivaroxaban. Overlevelsesraten ved 6 måneder var 70 % (95 % CI 63;76) med dalteparin og 75 % (95 % CI 69; 81) med rivaroxaban [19].

HOKUSAI. Ved seks måneder havde der været 140 dødsfald, henholdsvis 140 og 127 blandt patienter behandlet med edoxaban og dalteparin [20]. Efter tolv måneder var det 398 dødsfald, henholdsvis 206 og 192 blandt patienter behandlet med edoxaban og dalteparin. De fleste dødsfald var kræftrelaterede (181 med edoxaban og 172 med dalteparin), selvom dødelighed fra lungeemboli ikke var udelukket ved tre tilfælde i begge arme. Seks dødsfald med edoxaban var VTE-relaterede, ingen var blødningsrelaterede, og otte var relaterede til hjerte- og kredsløbsorganer. Tilsvarende antal for dalteparin var fire, to og tre.

ADAM-VTE. Ved seks måneder havde der været 23 dødsfald (16 %) i apixabanarmen og 15 dødsfald (11 %) i dalteparinarmen; RR 1,53 (95 % CI 0,83; 2,82) [21]. Der var ingen dødsfald på grund af alvorlige blødninger eller trombose.

CARAVAGGIO. Ved seks måneder var dødeligheden efter 210 dage på 135 patienter (23,4 %) i apixabanarmen og 153 patienter (26,4 %) i dalteparinarmen [22]. To dødsfald i dalteparinarmen skyldtes alvorlige blødninger.

Mokadem et al. 2021. I studiet indgik dødelighed ikke som et effektmål, men antal fremgik af publikationen; 15 patienter (27,8 %) var døde i apixabanarmen, og 11 patienter (15,9 %) var døde i enoxaparinarmen ved seks måneder.

CASTA-DIVA. Ved tre måneder havde der været 19 (25,7 %) dødsfald i rivaroxabanarmen (17 af kræft og to af andre årsager) og 20 (23,8 %) dødsfald i dalteparinarmen (17 af kræft og to af blødninger og 1 fra andre årsager), RR = 1,08 (95 % CI 0,63;1,86) [25].

PRIORITY. I studiet indgik dødelighed ikke som et effektmål, men kræftrelateret død blev opgivet som led i opgørelse af frafaldstal. Det fremgår desuden af frafaldstallene, at ingen studiedeltagere døde af andre årsager end kræft. I rivaroxaban/apixabanarmen var (kræftrelateret-) dødelighed efter seks måneder 22,2 % (10/45), mens den i dalteparinarmen var 23,4 % (11/47).

Fagudvalgets vurdering af effektmålet dødelighed
Data viser, at dødeligheden er sammenlignelig mellem kræftpatienter behandlet med et DOAK-præparat eller et LMH-præparat.

Mindre blødninger (vigtigt effektmål)
Mindre blødninger er et vigtigt effektmål, da de ofte er generende for patienten og dermed har betydning for livskvaliteten og potentielt for at fortsætte med AK-behandling. Den mindste klinisk relevante forskel i eventrate blev i protokollen fastsat til 4 %-point efter 6 måneder.

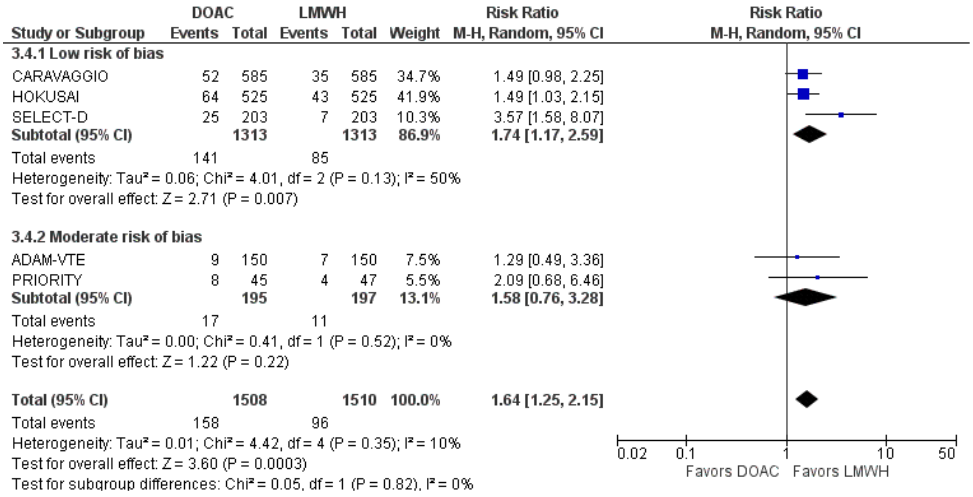
Effektmålet mindre blødninger er i hovedparten af studierne opgivet som CRNMB.

Fem studier rapporterer data for CRNMB; alle med en opfølgningstid på seks måneder. Herudover rapporteres data ved 12 måneder fra HOKUSAI og ved tre måneder fra

CASTA-DIVA og CONKO-11 (kun fra abstracts, høj risiko for bias). ADAM-VTE og PRIORITY er vurderet at have moderat risiko for bias for dette effektmål.

Mindre blødninger, 6 mdr. opfølgningstid, figur 5.14
For gruppen af DOAK var der 158 tilfælde af mindre blødninger i en samlet population på 1508 patienter, hvilket giver en hændelsesrate på 10 %. For gruppen af LMH var der 96 tilfælde af mindre blødninger i en samlet population på 1510 patienter, hvilket giver en hændelsesrate på 6 %. Denne forskel på procentpoint er klinisk relevant, jf. protokollen. Raterne er tilsvarende, hvis kun studier med lav risiko for bias medtages; 11 % for DOAK (141/1313) og 6 % for LMH (85/1313).

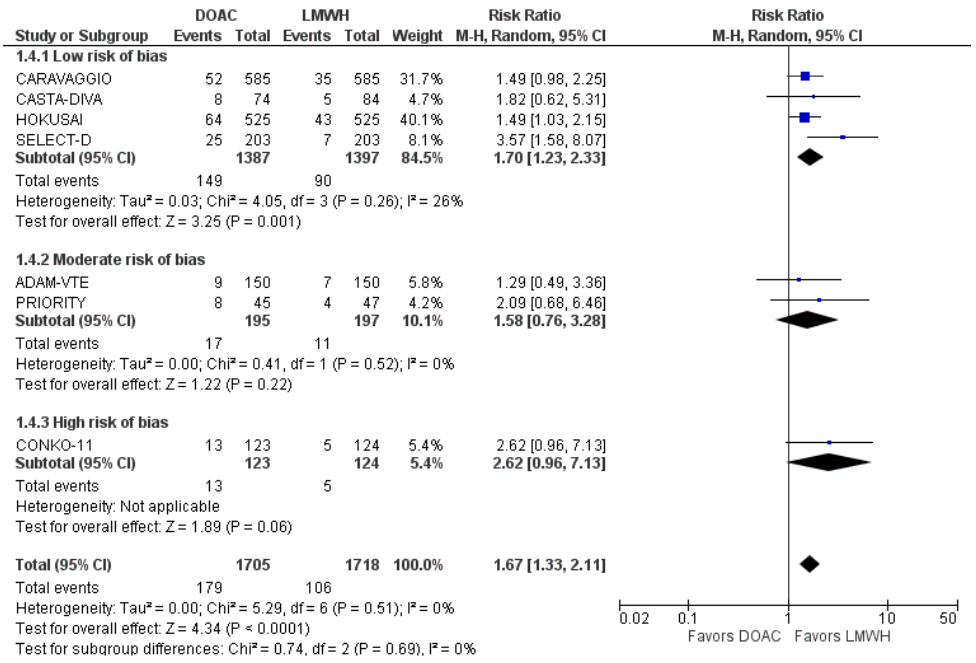
Metaanalysen er baseret på fem studier og viser, at der efter 6 måneder var en højere forekomst af mindre blødninger efter behandling med DOAK sammenholdt med LMH, RR = 1,64 (95 % CI 1,25; 2,15). Metaanalysen, baseret udelukkende på de tre studier med lav risiko for bias, viste en endnu højere forekomst, RR = 1,74 (95 % CI 1,17; 2,59). For en grafisk præsentation af resultater fra metaanalysen, se Figur 5.14.



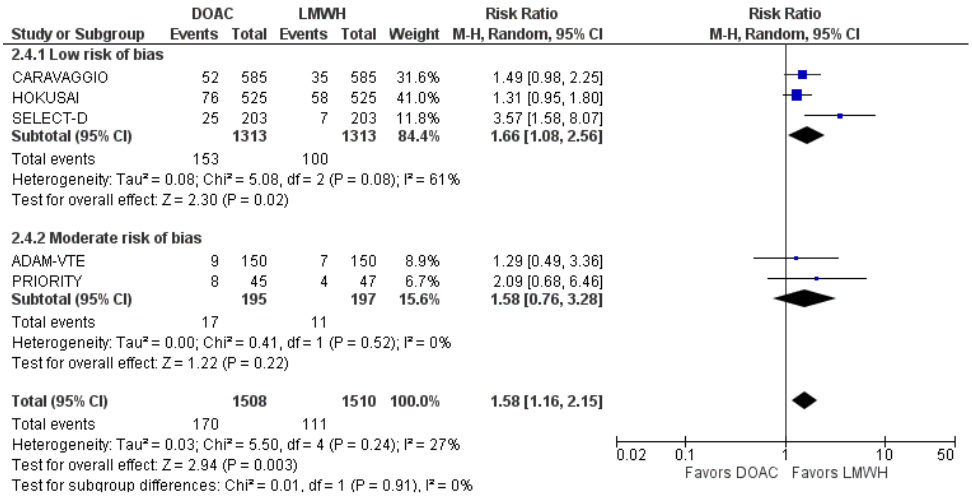
Figur 5.14 Metaanalyseresultater for mindre blødninger 6 mdr. (vigtigt)

Mindre blødninger, 3-6 mdr. og 6-12 mdr. opfølgningstid, figur 5.15 og 5.16
For CRNMB opgjort ved 3-6 måneder var der resultater fra 7 studier, se Figur 5.15. I metaanalysen ses det, at der også her er flere klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger i gruppen af patienter, som blev behandlet med DOAK, sammenlignet med patienter, som blev behandlet med et LMH; RR 1,67 (95 % CI 1,33; 2,11). Samme billede ses, hvis der udelukkende medtages resultater fra de fire studier med lav risiko for bias, hvor RR var 1,70 (95 % CI 1,23; 2,33).

Det ændrer kun marginalt ved resultatet at medtage data for 6-12 måneders opfølgning, hvor RR er 1,58 (95 % CI 1,16; 2,15), baseret på seks studier. Når analysen udelukkende baseres på data fra de fire studier med lav risiko for bias, er RR på 1,70 (95 % CI 1,23; 2,33).



Figur 5.15 Metaanalyseresultater for mindre blødninger 3-6 mdr. (vigtigt)



Figur 5.16 Metaanalyseresultater for mindre blødninger 6-12 mdr. (vigtigt)

Øget risiko for mindre blødninger blandt visse kræfttyper

Fagudvalget har set på, om der er kræfttyper i studierne, som er associeret med øget risiko for mindre blødninger på bestemte præparater, da dette kan give mulighed for at selektere patienter til behandling med enten DOAK eller LMH ved behandlingsopstart i klinikken. Det var ikke muligt at få data for specifikke kræfttyper for alle studier. Nedenfor er tilgængelige data beskrevet. Betydning af øget blødningsrisiko ift. valg mellem DOAK og LMH gennemgås yderligere i afsnit 5.6.2. *Øget blødningsrisiko*.

SELECT-D. Blandt patienter med nedre mavetarmkræft (kolorektalkræft) var der 6 tilfælde af mindre blødninger blandt 55 patienter behandlet med rivaroxaban mod 1 tilfælde blandt 47 patienter behandlet med dalteparin (11 % vs. 2 %).

Der var 1 tilfælde af mindre blødninger blandt patienter med øvre mave-tarmkræft. Dette tilfælde var hos én patient ud af 19 med kræft i bugspytkirtlen i gruppen behandlet med rivaroxaban (5 %). Der var ingen tilfælde af mindre blødninger blandt patienter med øvrige kræfttyper indenfor øvre mave-tarmkræft (i alt 30 patienter med spiserørskræft, 11 med kræft i mavesækken, fire med kræft i galdeblæren).

Blandt patienter med urologisk kræft (blærekræft og prostatakræft) var der 6 mindre blødninger blandt 23 patienter behandlet med rivaroxaban mod 2 mindre blødninger blandt 12 patienter behandlet med dalteparin (26 % vs. 17 %). Der var ingen tilfælde af mindre blødninger blandt de i alt 7 patienter med nyrekræft.

Der var 5 tilfælde af mindre blødninger blandt patienter med gynækologisk kræft. Disse tilfælde var alle blandt patienter med æggestokkræft, hvor der var 3 tilfælde blandt 12 behandlet med rivaroxaban mod 2 blandt 18 patienter behandlet med dalteparin (25 % vs. 11 %). Der var ingen tilfælde af mindre blødninger blandt i alt 13 patienter med øvrige gynækologiske kræfttyper.

Blandt patienter med lungekræft var der 2/22 tilfælde af mindre blødninger i gruppen behandlet med rivaroxaban mod 2/25 i gruppen behandlet med dalteparin (9 % vs. 8 %).

PRIORITY. Blandt patienter med kræft i øvre mave-tarmkanal og kræft i lever og galdeveje var der 8 tilfælde med mindre blødninger blandt 44 patienter behandlet med apixaban/rivaroxaban versus 4 tilfælde blandt 46 patienter behandlet med dalteparin (18 % vs. 9 %) [26].

CARAVAGGIO. Der er ikke rapporteret data vedr. mindre blødninger for subgrupper inddelt pr. kræfttype. Dog kan antal tilfælde blandt patienter med mavetarmkræft (kolorektal og øvre mave-tarm) udregnes til 41/144 i apixabangruppen og 17/144 i dalteparingruppen (28 % vs. 12 %).

HOKUSAI. Der er ikke rapporteret data vedr. mindre blødninger for subgrupper inddelt pr. kræfttype. Behandling med DOAK hos patienter med kræft eller fjernet kræft fra nedre mave-tarmkanal var forbundet med øget risiko for blødninger.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet mindre blødninger
Fagudvalget vurderer, at der er væsentlig øget risiko for mindre blødning ved DOAK, sammenlignet med LMH. På grund af den generelt øgede risiko for blødning ved visse kræfttyper, mener fagudvalget, at forskellen kan være drevet af øget blødningsrisiko blandt patienter med øvre mave-tarmkræft eller ikke fjernet nedre mave-tarmkræft samt urologisk kræft behandlet med DOAK.

Livskvalitet (vigtigt effektmål)
Livskvalitet er et vigtigt effektmål, da patienternes livskvalitet påvirkes af at få en VTE. Det skyldes den associerede morbiditet og især den øgede risiko for død, som kan medføre betydelig ængstelse [29]. Den mindste klinisk relevante forskel blev ikke fastsat i protokollen, men fagudvalget valgte at bruge EQ-5D-3L *utility-scores* fra et europæisk studie med patienter med aktiv kræft og VTE som udgangspunkt for en vurdering af, om eventuelle forskelle er klinisk relevante. I studiet var der en *utility-score* på 0,658 (SD

0,275) umiddelbart efter en akut VTE. Scoren steg til ca. 0,75 efter AK-behandling i 12 måneder [32].

Livskvalitet var inkluderet i fem studier, men resultaterne er kun publiceret i begrænset omfang. Data vedrørende livskvalitet beskrives nedenfor.

SELECT-D [19]. Livskvalitet blev vurderet vha. EQ-5D-5L og *Anti-Clot Treatment Scale (*ACTS*,* selvrapporteret effektivitet af behandling*)*, men resultaterne er ikke publiceret. Medicinrådet henvendte sig til forfatterne og modtog fortrolige resultater, der ikke har ændret konklusionen på den samlede vurdering af effektmålet livskvalitet.

ADAM-VTE [21]. Livskvalitet blev vurderet ved *compliance* samt et modificeret spørgeskema, *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale* (DASS). Det er ikke beskrevet, hvordan spørgeskemaet er modificeret, og hvorvidt det er valideret efterfølgende. Vurderet ved DASS havde patienter, der fik dalteparin sammenlignet med apixaban, signifikant hyppigere symptomer som blå mærker, stress, bekymring og irritation, besvær, byrde og frustration i den første måned, men ikke på sigt. Blå mærker, rapporteret på en Likert-skala (0-10), var signifikant værre med dalteparin ved alle måletidspunkter ($P < 0,002$). Den samlede byrde og negativ indvirkning på den overordnede livskvalitet var også signifikant højere ved behandling med dalteparin. Tillid til behandlingens effekt var størst for dalteparin i den første måned. Samlet tilfredshed med behandlingen var størst for apixaban.

I forhold til compliance, var der patienter i begge behandlingsarme, som ikke ønskede yderligere behandling. Heraf var der flest i behandling med dalteparin, som stoppede (22 vs. 6; $P = 0,0012$).

CARAVAGGIO [22]. Spørgeskemaet *Quality of life* (QoL) *according to Anti-Clot Treatment Scale* (ACTS) blev anvendt til vurdering af livskvalitet, men resultaterne er ikke publiceret. Medicinrådet har henvendt sig til forfatterne ad to omgange for data, men har ikke fået svar.

CONKO-11. Spørgeskemaet ACTS blev anvendt til at vurdere livskvalitet. Resultaterne for to skalaer, *Burden* (12 spørgsmål) og *Benefits* (3 spørgsmål), er publiceret som konferenceabstract [28]. Efter fire uger var der større tilfredshed med rivaroxaban end dalteparin, især i forhold til behandlingsbyrden, hvilket resulterede i færre patientanmodede behandlingsstop. Efter 12 uger var der fortsat forskel i forhold til behandlingsbyrde, men ikke i forhold til oplevede fordele ved behandlingerne.

CANVAS. Spørgeskemaet SF-12 blev anvendt til vurdering af livskvalitet og ACTS til patienttilfredshed. Der var ingen forskel på livskvalitet mellem grupperne, mens patienter i behandling med DOAK rapporterede lavere behandlingsbyrde sammenlignet med dem, der blev tildelt LMH.

Vurdering af livskvalitet

Baseret på de beskedent tilgængelige data ses ingen betydelig forskel i livskvalitet blandt patienter behandlet med DOAK sammenlignet med LMH, om end pålideligheden af data er lille. Patienter i behandling med DOAK rapporterede en lavere behandlingsbyrde i nogle studier.

Fagudvalget anser den sparsomme og fragmenterede information vedr. effektmålet livskvalitet som en stor mangel. Vurdering af livskvalitet bør understøtte beslutninger om behandlingsvalg eller behandlingsskift for den enkelte patient. Pålideligheden af resultater for livskvalitet ville ifølge fagudvalget i fremtidige studier blive styrket af en systematisk indsamling af data for livskvalitet ved brug af et anerkendt valideret redskab. Fagudvalget fremhæver, at den enkelte patient bør inddrages i et behandlingsvalg, da opfattelse af livskvalitet vil variere mellem patienter.

Opsummering af resultater for alle effektmål
Fagudvalget vurderer ud fra de tilgængelige data, at behandling med DOAK sammenlignet med LMH er forbundet med en signifikant lavere risiko for ny VTE, men på bekostning af en tendens til højere risiko for blødninger. Den højere blødningsrisiko på DOAK-behandling synes at være begrænset til specifikke kræftformer og specifikke DOAK-præparater. Ud fra de tilgængelige data for dødelighed og livskvalitet vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem behandling med DOAK og LMH, om end datagrundlaget for livskvalitet er sparsomt.

5.6 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som er taget i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rækkefølge af lægemidler.

5.6.1 Patientpræferencer og patientværdier

I forbindelse med SELECT-D-studiet blev der gennemført semistrukturerede interviews med 37 patienter med forskellige typer af kræft (bryst-, lunge- og kolorektalkræft), som i mindst to måneder havde været i AK-behandling efter en VTE [33]. Interviewene viste, at det vigtigste for patienterne var, om de oplevede behandlingen som effektiv og sikker. I forhold til administrationsform viste resultaterne, at hvis tabletbehandling med DOAK var lige så effektiv som injektioner med LMH, ville de fleste patienter foretrække behandling med tabletter, da det er mere bekvemt. Disse fund underbygges af tidligere kvalitative studier med interviews af patienter med kræft og VTE [34–36]. Her fremgik det også, at patienterne først og fremmest fokuserede på deres kræftdiagnose, og hvorvidt AK-behandlingen kunne påvirke kræftforløbet. Præferencen for tabletter versus injektioner var således ikke højeste prioritet.

Fagudvalget bemærker, at patienternes præferencer ikke er entydige. Der vil være specifikke forhold hos et mindretal af patienter, som kan have indflydelse på patienternes præferencer, såsom administrationsform og hyppighed.

Ved udarbejdelsen af behandlingsvejledningen er betingelserne for udlevering af lægemidlerne forskellige for henholdsvis LMH og DOAK. De lavmolekylære hepariner er på Danske Regioners liste over vederlagsfri udlevering af medicin til kræftpatienter. Dette er ikke gældende for DOAKLMH

5.6.2 Øget blødningsrisiko

Der findes subgrupper af kræftpatienter, der på grund af typen af deres kræftsygdom eller andre faktorer har en forøget blødningsrisiko under AK-behandling. Det drejer sig særligt om subgrupper af patienter, der har kræft i mave-tarmsystemet, nyrer og urinveje, men også patienter med blodpladem angel (trombocytopeni).

Kræfttyper med særligt øget risiko under behandling med DOAK
Hovedparten af de kliniske forsøg, der har sammenlignet effekterne af DOAK og LMH hos patienter med kræft, har ikke skelnet mellem de forskellige kræftformer, hvorfor der er sparsomt med data for specifikke former. Subgruppedata fra studier, der inkluderede patienter med kræft, der er associeret med forhøjet blødningsrisiko (SELECT-D, HOKUSAI, CARAVAGGIO og PRIORITY), er beskrevet i afsnit 5.2.4 under '*Alvorlige blødninger blandt patienter med mave-tarmkræft og kræft i urinveje*' og '*Øget risiko for mindre blødninger blandt visse kræfttyper'*.

I fagudvalgets gennemgang af HOKUSAI og SELECT-D blev det vurderet, at data tyder på en højere risiko for blødninger i subgruppen med kræft i mave-tarmkanalen og urinvejene, der blev behandlet med DOAK sammenlignet med LMH. I CARRAVAGGIO var der umiddelbart ikke samme signal i data. I PRIORITY bestod studiepopulationen udelukkende af patienter med fremskreden øvre mave-tarmkræft, kræft i lever og galdeveje og bugspytkirtelkræft. Her var raten af klinisk relevante blødninger (kompositmål for alvorlige og ikke-alvorlige blødninger) signifikant højere i rivaroxaban-/apixabanarmen sammenlignet med dalteparin (34,1 % vs. 13,0 %, p=0,018). Samme konklusion gjaldt for raten af alvorlige blødninger i denne højrisikopopulation (18,2 % vs. 4,3 %, p=0,047). Forfatterne bag PRIORITY har sammenholdt disse fund med data fra samme subgrupper i de øvrige studier og har diskuteret disses forskelligrettede konklusioner. Forskelle i resultater kan potentielt forklares af det brede spænd af kræfttyper, der er forskelligt repræsenteret i studierne og herudover forskelle i kræftstatus. At der er særligt øget risiko for blødninger hos patienter med kræft i mave-tarmkanalen eller urinvejene, understøttes af den seneste netværksmetaanalyse (*living review*) af Riaz *et al.* 2022 [23].

Fagudvalget vurderer på baggrund af subgruppedata fra ovenstående studier, at patienter med mave-tarmkræft og kræft i urinveje har en øget blødningsrisiko ved brug af DOAK. Fagudvalget vurderer, at apixaban kan anvendes til patienter med højere risiko for blødning under behandling, da risikoen synes lavest for apixaban. Vurderingen beror på fagudvalgets kliniske erfaringer med apixaban. Førstevalget til patienter med mave-tarmkræft og kræft i urinveje er LMH, alternativt kan apixaban overvejes. Til patienter med kræft i mave-tarmkanalen, hvor tumoren ikke er fjernet, foretrækkes LMH frem for DOAK. Efter fjernelse kan apixaban overvejes, men der kan være øget risiko for forekomst af blod i urinen (hæmaturi). I så fald kan der skiftes til LMH.

Trombocytopeni; generel forhøjet blødningsrisiko
Trombocytopeni (svær grad: < 50.000 blodplader/ml, eller moderat grad: < 100.000 blodplader/ml) øger risikoen for blødningskomplikationer hos kræftpatienter med VTE. Trombocytopeni er ofte eksklusionskriterie i studier, der undersøger effekterne af DOAK. Eksempelvis blev patienter udelukket fra studiedeltagelse i HOKUSAI, CARAVAGGIO og

SELECT-D, hvis de havde mindre end henholdsvis 50.000, 75.000 og 100.000 blodplader/ml. ved baseline. Desværre er der begrænset evidens til at vejlede AK-behandling hos kræftpatienter med trombocytopeni, som i dag typisk vil få LMW. For hensigtsmæssig klinisk praksis vedr. AK-behandling til kræftpatienter med trombocytopeni henvises til retningslinjer udarbejdet af Dansk selskab for Trombose og Hæmostase og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi.

5.6.3 Kræftformer, som er underrepræsenteret i de kliniske studier

For nogle kræfttyper er der ingen eller meget begrænsede data vedrørende effekt og sikkerhed ved DOAK. Da risikoen for ny VTE samt blødningsrisiko ved AK-behandling kan variere betydeligt mellem kræftformer, kan resultater fra de undersøgte populationer ikke nødvendigvis overføres til patienter med kræft generelt. Tabel 5.7 viser repræsentationen af kræfttyper blandt populationerne i de inkluderede studier.

Kræfttyperne inkluderet i studierne er forskelligartede. De hyppigst forekomne kræfttyper, som er repræsenteret med mange patienter, inkluderer lungekræft, øvre og nedre mave-tarmkræft og brystkræft. En række kræfttyper er kun repræsenteret med forholdsmæssigt få patienter (< 30), mens nogle slet ikke fremgår af datagrundlaget. F.eks. er prostatakræft, blære- og nyrekræft underrepræsenteret i de eksisterende data. Fagudvalget kan ikke vurdere effekt og sikkerhed af DOAK overfor LMH for disse patienter. Behandlingsvalget skal tilrettelægges ud fra den enkelte patients særegne omstændigheder og ønsker.

Tabel 5.7. Oversigt over kræfttyper repræsenteret i de inkluderede studier

Kræfttype	Alle studier N=2997	HOKUSAI N=1046	SELECT–D N=406	CARAVAGGIO N=1155	ADAM-VTE N=300	PRIORITY N=90
Lunge	450	152	47	200	51	
Nedre mave-tarm	545	162	102	234	47	
Øvre mave-tarm	210	54	41	54	11	50
Lever-galde	249	89#	4	87#	47#	22
Bugspyt-kirtel	48		30	#	#	18
Bryst	347	124	40	155	28	
Kvindelige køns-organer*	271	110	13	119	29	
Æggestok	30		30			
Urinveje og indre køns-organer	323	136	21	139	27	
Blære-halskirtel	21		21			

Kræfttype	Alle studier N=2997	HOKUSAI N=1046	SELECT–D N=406	CARAVAGGIO N=1155	ADAM-VTE N=300	PRIORITY N=90
Hjerne	11		3		8	
Øre-næse-hals	26			22	4	
Moder-mærke	15			11	4	
Kirtelceller (neuroendokrine tumorer)	5				5	
Bløddele eller knogle (Sarkom)	6		2		4	
Skjoldbrusk kirtel	1				1	
Andet**	162	108	21	31	2	
Lymfe-knude	39		23		16	
Blod, lymfe-knude (leukæmi)	7		3		4	
Blod, plasmacelle (myelom)	12		5		7	
Knogle	18			18		
Blod (hæma-tologisk)	254	111	(31)¤	85	(27)¤	

kræft i lever, galde, bugspytkirtel samlet.
** det er ikke muligt at opklare, hvilke typer kræft, der er med blandt disse.
¤ hæmatologisk kræft samlet.

5.6.4 Komorbiditeter

Tarmdysfunktion der medfører, at patienten ikke kan indtage peroral medicin
Tarmdysfunktion kan være midlertidig: Kvalme, opkastninger, faste i forbindelse med procedure/operation, postoperativ paralyse og tarmslyng. Tarmdysfunktion kan også være permanent efter tarmoperation (tarmresektion). Ved midlertidig tarmdysfunktion gives LMH initialt. Når tilstanden er overstået, kan der skiftes til DOAK. Ved permanent tarmdysfunktion anbefales LMH.

Nedsat nyrefunktion
Nedsat nyrefunktion er almindeligt forekommende hos patienter med kræft. Der er også risiko for akut nyreskade som følge af nyretoksisk kemoterapi eller sepsis. Såvel DOAK som LMH udskilles delvist gennem nyrerne, hvorfor nyrefunktionsnedsættelse kan have indvirkning på doseringen for at undgå ophobning og dermed øget risiko for blødning. Fagudvalget henviser til pro.medicin.dk for tærskel for nyrefunktionsnedsættelse og

doseringsforslag. Ved svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 15) er AK-behandling en specialistopgave. Da patienter med eGFR < 30 ml/min var ekskluderet fra studierne HOKUSAI, CARAVAGGIO og SELECT-D, er viden om DOAK i kræftpatienter med lav nyrefunktion begrænset, hvorfor brug af DOAK i denne population frarådes. Reduceret dosis af LMH kan overvejes.

Nedsat leverfunktion
Effekt og sikkerhed ved AK-behandling af patienter med nedsat leverfunktion er sparsomt belyst i litteraturen. Mindre undersøgelser tyder på, at LMH kan anvendes uden væsentlig øget risiko for blødning. Der bør dog være særlig opmærksomhed på patientens blødningsrisiko og mulighed for reduktion af denne, inden behandling opstartes. Patienter med nedsat leverfunktion har ofte en højere blødningsrisiko generelt, og AK-behandling skal foretages under nøje monitorering. DOAK er kontraindiceret ved leversygdom forbundet med koagulationsdefekt og klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh[1] B-C. Apixaban og edoxaban kan dog anvendes under forsigtighed til cirrosepatienter med Child-Pugh B.

5.6.5 Kræftmedicin og konkomitant behandling

Flere medicinske kræftbehandlinger øger risikoen for VTE, herunder kemoterapeutika [8] samt visse former for understøttende behandlinger, herunder blodtransfusioner, venekatetre og granulocyt-kolonistimulerende faktor [37]. Det er en specialistopgave at vurdere, om der i udvalgte tilfælde skal anvendes tromboseprofylakse for at undgå udvikling af VTE under behandlingen.

Ved medicinsk kræftbehandling og stråleterapi kan der være risiko for udvikling af trombocytopeni, med deraf øget risiko for blødning. Overvejelser vedr. dosering af AK-behandling i denne situation er beskrevet tidligere i afsnit 5.6.2. *Øget blødningsrisiko.*

Ved medicinsk kræftbehandling og ved enhver anden farmakologisk behandling kan der være risiko for interaktioner, dette beskrives nærmere i afsnit 5.6.6. *Lægemiddelinteraktioner.*

5.6.6 Lægemiddelinteraktioner

Ved behandling af kræftpatienter med AK-behandling er det vigtigt at være opmærksom på såvel farmakodynamiske som farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner med patientens øvrige medicin, herunder den antineoplastiske behandling.

Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner
Såvel LMH som DOAK medfører en risiko for blødning. Denne risiko vil være øget, hvis LMH-/DOAK-behandlingen gives samtidigt med andre lægemidler, der øger blødningstendensen. Eksempler herpå er blodpladehæmmende behandling, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), prednisolon, visse antidepressiva (bl.a. selektive serotoningenoptags- og noradrenalingenoptagshæmmere) samt visse antineoplastiske lægemidler (f.eks. dasatinib og ibrutinib). Ved opstart af LMH eller

[1] Child-Pugh er et redskab til risikoscoring af patienter med levercirrose ud fra nogle simple kliniske samt biokemiske data. Score fra A-C hvor A har bedst prognose.

DOAK samt under behandlingen anbefales opmærksomhed på sådanne farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner, herunder tiltag for at reducere blødningsrisikoen (f.eks. seponering af NSAID).

Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner
Der er ingen kendte farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner, som involverer LMH. På den baggrund vurderes risikoen for betydende farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner under behandling af kræftpatienter med LMH som lav.

Risikoen vurderes ligeledes begrænset ved behandling af kræftpatienter med DOAK, men dog større end ved LMH-behandling. Såfremt DOAK overvejes til kræftpatienter anbefales derfor, at der tages stilling til risikoen for betydende farmakokinetisk interaktion. Bekymringen er, at den antineoplastiske behandling kan påvirke farmakokinetikken af DOAK-præparatet i en sådan grad, at det påvirker effektiviteten eller sikkerheden af DOAK-behandlingen. Ingen af DOAK-præparaterne påvirker farmakokinetikken af andre lægemidler, herunder antineoplastiske lægemidler.

Farmakokinetikken for de enkelte DOAK-præparater er forskellig, hvorfor risikoen for interaktion med et bestemt antineoplastisk præparat varierer mellem præparaterne. Af den grund er det fra et interaktionsmæssigt udgangspunkt muligt at kombinere langt de fleste antineoplastiske præparater med minimum et af DOAK-præparaterne.

Alle DOAK'er er i varierende grad afhængig af transportproteinet p-glykoprotein (p-gp) ift. absorption og elimination. Apixaban og rivaroxaban er herudover afhængige af leverenzymet cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Påvirkning (inhibition/induktion) af p-gp og/eller CYP3A4 kan medføre ændringer i plasmakoncentrationen (AUC-værdier) af lægemidlerne. For dabigatran kan selv mindre ændringer i aktiviteten af p-gp dog medføre betragtelige ændringer i plasmakoncentrationen. Dette skyldes den betydelige afhængighed af p-gp for såvel absorptionen og eliminationen af dabigatran. De øvrige DOAK'er (apixaban, edoxaban og rivaroxaban) har relativt brede "terapeutiske intervaller" og er ikke stærkt afhængige af én eliminationsvej. For disse kræver det derfor en betydelig påvirkning af p-gp og/eller CYP3A4, før der kan forventes en ændring i effektiviteten eller sikkerheden af DOAK-behandlingen. På baggrund af ovenstående vurderes dabigatrans potentiale for farmakokinetisk interaktion hos kræftpatienter at være større sammenlignet med de øvrige DOAK'er. Det er dog vigtigt for fagudvalget at pointere, at den kliniske evidens vedrørende interaktioner mellem antineoplastiske lægemidler og DOAK-præparaterne aktuelt er meget begrænset.

Tabel 5.8 viser en oversigt over, hvilke lægemiddelegenskaber (ift. p-gp og/eller CYP3A4) der kan og ikke kan kombineres med de individuelle DOAK-præparater. Anbefalingerne i tabellen kan anvendes på såvel patientens antineoplastiske behandling som den øvrige medicinske behandling (F.eks. svampemidler, antibiotika og antiarytmika).

Tabellen er baseret på anbefalingerne givet vedrørende lægemiddelinteraktioner i produktresuméerne for de enkelte DOAK'er (tilgængelige på https://www.ema.europa.eu). Tabellerne er opdelt efter, hvorvidt der er tale om inhibition eller induktion af DOAK'ernes metabolisme og/eller elimination.

Tabel 5.8.

A. Lægemidler, der inhiberer P-gp og/eller CYP3A4. B. Lægemidler, der inducerer P-gp og/eller CYP3A4. Grøn: kombinationen kan anvendes; gul: kombinationen kan som udgangspunkt anvendes. Ved flere gule interaktioner samtidigt eller ved patientfaktorer som nedsat organfunktion, polyfarmaci eller høj alder overvejes andet DOAK; rød: kombinationen frarådes pga. risiko for betydende interaktion. *Inklusive substrater. Forkortelser: A: apixaban, D: dabigatran, E: edoxaban, R: rivaroxaban.

A

CYP3A4 / P-gp	Ingen effekt*		Mild inhibition		Moderat inhibition		Stærk inhibition	
Ingen effekt*	A	R	A	R	A	R	A	R
	E	D	E	D	E	D	E	D
Mild inhibition	A	R	A	R	A	R	A	R
	E	D	E	D	E	D	E	D
Moderat inhibition	A	R	A	R	A	R	A	R
	E	D	E	D	E	D	E	D
Stærk inhibition	A	R	A	R	A	R	A	R
	E	D	E	D	E	D	E	D

B

CYP3A4 / P-gp	Ingen effekt*		Mild induktion		Moderat induktion		Stærk induktion	
Ingen effekt*	A	R	A	R	A	R	A	R
	E	D	E	D	E	D	E	D
Mild induktion	A	R	A	R	A	R	A	R
	E	D	E	D	E	D	E	D
Moderat induktion	A	R	A	R	A	R	A	R
	E	D	E	D	E	D	E	D
Stærk induktion	A	R	A	R	A	R	A	R
	E	D	E	D	E	D	E	D

De relevante lægemiddelegenskaber for de enkelte antineoplastiske lægemidler er tilgængelige via lægemidlernes produktresumeer. Ved behandling med flere lægemidler samtidigt vurderes de enkeltvis ift. interaktion, ligesom der revurderes ved behandlingsskift.

Da der på nuværende tidspunkt ikke findes tilgængelige oversigter over interaktioner mellem DOAK-præparaterne og antineoplastiske lægemidler af, efter fagudvalgets mening, tilstrækkeligt omfang eller kvalitet, anbefales ovenstående tilgang til vurdering

af lægemiddelinteraktioner. Vurderingen kan eventuelt ske i samarbejde med de regionale lægemiddelrådgivninger/kliniske farmakologiske afdelinger.

Risiko for interaktion vurderes særligt at kunne influere valget af specifikt DOAK-præparat hos patienter i behandling med visse tyrosinkinasehæmmere, visse antiandrogene behandlinger samt udvalgte immunsupprimerende behandlinger. Antistofbaserede lægemidler, herunder immunterapi og monoklonale antistoffer, giver som udgangspunkt ikke anledning til farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner.

5.6.7 Samlet vurdering (DOAK vs. LMH)

Resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for klinisk spørgsmål 2.

Resultaterne for de kritiske effektmål viser, at DOAK er mere effektive end LMH til at reducere risikoen for udvikling af ny VTE, men samtidig er der en tendens til højere risiko for alvorlige blødninger. Resultaterne for det kritiske effektmål dødelighed viser, at der ikke er forskel på, om der behandles med DOAK eller LMH. For det vigtige effektmål mindre blødninger er der øget risiko efter behandling med DOAK sammenlignet med LMH. For det vigtige effektmål livskvalitet er mængden af pålidelige data sparsom, hvorfor fagudvalget finder effektmålet dårligt belyst. De eksisterende data på området indikerer, at der ikke er væsentlig forskel på behandling med DOAK og LMH, i forhold til hvilken indvirkning de har på patienternes livskvalitet. På baggrund af de valgte effektmål og vægtningen af disse finder fagudvalget, at lægemiddelgrupperne overordnet set ikke kan ligestilles i forhold til effekt og sikkerhed til patienter med aktiv kræft og VTE. Denne vurdering beror særligt på den højere effektivitet af DOAK i forhold til LMH ved behandling af kræftassocierede blodpropper.

Analyserne i denne behandlingsvejledning er baseret på studier af patienter med forskellige typer af kræft, og ikke alle kræfttyper er belyst fyldestgørende i de publicerede studier. De tilgængelige subgruppedata understøtter fagudvalgets tidlige antagelse om, at der er forskel på blødningsrisikoen afhængigt af typen af kræft. Herudover er der mange hensyn at tage ved valg af AK-behandling til denne heterogene gruppe af patienter, som beskrevet i afsnit *5.6. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler*. Fagudvalget finder det nødvendigt at inddrage blødningsrisiko, kræfttype, igangværende kræftbehandling, komorbiditet og øvrig behandling samt patientpræferencer for den enkelte patient. Hertil skal det fremhæves, at AK-behandling ifølge fagudvalget bør tilpasses, i fald patientens kræftsygdom og behandling ændrer sig over tid.

Klinisk rækkefølge af lægemidler
LMH-præparaterne dalteparin og enoxaparin kan ikke ligestilles med DOAK-præparaterne apixaban, edoxaban og rivaroxaban som AK-behandling til hovedparten af patienter med kræft og VTE. DOAK-præparaterne apixaban, edoxaban og rivaroxaban er bedre til at nedsætte risikoen for ny VTE, dog på bekostning af en tendens til øget risiko for blødning. Behandlingsvalget bør foretages i samråd mellem patient og læge under hensyntagen til blødningsrisiko, kræfttype, igangværende kræftbehandling, øvrig behandling samt patientpræferencer.

Dabigatran (DOAK) kan ikke vurderes, da der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag. På den baggrund vurderer fagudvalget, at dabigatran med den nuværende viden ikke bør ligestilles med de øvrige lægemidler og ej heller anvendes rutinemæssigt.

6. Øvrige forhold

Øvrige forhold omkring behandlingen, som *ikke* har direkte betydning for valget mellem de forskellige lægemidler, er beskrevet i det følgende.

6.1 Initiering af behandling

Indikation for AK-behandling hos patienter med VTE og kræft følger overordnet behandlingsindikation for patienter uden kræft. Patienter kan opstarte AK-behandling ved erkendelse af VTE diagnosticeret ud fra retningslinjer fra den nationale kardiologiske behandlingsvejledning (https://nbv.cardio.dk/lungeemboli). Dog vil LE, inklusive tilfældige VTE-fund, uanset udbredelse hos en kræftpatient være indikation for behandling.

Beslutningen om opstart af AK-behandling er overordnet set en afvejning af, hvorvidt risikoen for trombose og efterfølgende komplikationer er en større klinisk bekymring end risikoen for blødning og efterfølgende komplikationer for den specifikke patient. Tre væsentlige forhold bør overvejes inden opstart af behandling:

- Hvilke modificerbare risikofaktorer for blødning kan identificeres, og hvordan skal de håndteres:
    - Generelle risikofaktorer for blødning med DOAK/LMH-behandling bør overvejes. Disse omfatter nedsat nyrefunktion, blodmangel og grundlæggende sygdom, der er associeret til blødning ved AK-behandling udover kræft, associerer sig til kræfttypen samt komorbiditet, herunder igangværende blodfortyndende behandling på anden indikation (f.eks. behandling med blodpladehæmmer).
    - Måling af lever- og nyrefunktion, hæmoglobin, blodtryk, blodpladetal; vurdering af *compliance* (*drug adherence*), co-medicinering. Betragt lave jern-niveauer og kraftige menstruationsblødninger (menoragi) som risikofaktorer for udvikling af blodmangel, og overvej udredning/behandling.
- Hvilken antikoagulerende strategi har den laveste risiko for blødning, og er samtidig effektiv:
    - Risikostratificering (VTE-bleed, HAS-BLED).
- Hvilke overvejelser er relevante for at bestemme varigheden af AK-behandling:
    - Hvorvidt patienten fortsat har aktiv kræft (som defineret tidligere i afsnit 3.2).
    - Tolerabilitet.
    - Bivirkninger/blødning.

- Patienter har øget risiko for blødning ved aktiv blødning, nylig blødning i hjernen (intrakraniel blødning/hæmorragisk apopleksi (3 måneder)), nylig blødning i mave-tarmkanalen (3 måneder), nylig større kirurgi (1 uge), nedsat nyrefunktion (eGFR<30 ml/min), trombocytopeni (< 50 mia/l), øget blødningstendens (hæmoragisk diatese), samtidig behandling med blodpladehæmmere (trombocytinhibitorer).

6.2 Monitorering af effekt

Den antikoagulerende effekt af LMH og DOAK kræver ikke rutinemæssig biokemisk monitorering. Ved opstart af DOAK eller LMH anbefales måling af nyrefunktion, leverenzymer, hæmoglobin og trombocytter. Dette med henblik på vurdering af behov for dosisreduktion og eventuelle kontraindikationer samt fastsættelse af et udgangsniveau for de pågældende parametre.

Ambulant kontrol under pågående AK-behandling, afhænger af hvilket lægemiddel der anvendes samt patientens alder og komorbiditet. Generelt for AK-behandling skal patienten som udgangspunkt ses klinisk ved afslutning af den primært planlagte behandlingsvarighed for den aktuelle VTE-tilstand. I praksis 6 måneder efter behandlingsstart. Hvis behandlingsvarighed udvides, kontrolleres patienten klinisk, når seponering eller fortsættelse af AK-behandling igen skal afgøres. For langvarigt behandlede patienter (mere end 12 måneder) anbefales som minimum årlig kontrol.

Fokus ved den ambulante kontrol er reduktion af blødningsrisikoen og optimering af adhærens samt stillingtagen til klinisk gevinst ved fortsat behandling. Nyrefunktionen måles efter 3, 6 og 12 måneder og herefter efter en individuel vurdering afhængig af forløb, komorbiditet, øvrig medicinering samt nyrefunktion. Leverenzymer, hæmoglobin og trombocytter måles på indikation, men anbefales ikke rutinemæssigt monitoreret under behandlingen.

6.3 Skift mellem præparater

Skift mellem præparater inden for og mellem lægemiddelklasser kan være nødvendig i behandling af VTE hos patienter med kræft. Behandlingsskift vil altid være associeret med en risiko for ustabilitet i den blodfortyndende behandling, hvorfor grundig instruktion af patienten er vigtig.

Ved skift fra LMH til DOAK anbefales det at påbegynde DOAK ved næste planlagte LMH-dosis, uafhængigt af om LMH doseres én eller to gange dagligt.

Ved skift fra DOAK til LMH anbefales det at påbegynde LMH ved næste planlagte DOAK-dosis, også uafhængigt af om DOAK doseres én eller to gange dagligt.

Ved skift fra DOAK til DOAK anbefales det at påbegynde det nye DOAK ved næste planlagte dosis af det tidligere anvendte DOAK, uafhængigt af om DOAK doseres én eller to gange dagligt.

Ved skift fra LMH til LMH anbefales det at påbegynde det nye LMH ved næste planlagte dosis af det tidligere anvendte LMH, uafhængigt af om LMH doseres én eller to gange dagligt.

6.4 Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden ved VTE afhænger af forløbet og beror på en individuel vurdering af patienten. Herunder tromboselokalisation, udløsende årsag, vurderet risiko for recidiv og blødning og stadie af kræftsygdommen. Vigtigst er risikoen for en ny VTE, som forventes at være særlig øget, så længe patienten har aktiv cancer. Behandlingsvarigheden er uafhængig af typen af AK-behandling.

Initial behandling
I de nationale retningslinjer anbefales, at den initiale behandlingsperiode er minimum 6 måneder, såfremt patienten har aktiv kræft. Fagudvalget anser patienter for at have aktiv kræft ved:

- Kræft diagnosticeret inden for de seneste 6 måneder
- Intraktable tumorer
- Ikke-radikalt opererede tumorer
- Recidiv af kræft
- Metastaserende kræft
- Pågående antineoplastisk behandling.

Længerevarende behandling
Efter seks måneders behandling bør længerevarende behandling overvejes hos patienter, som fortsat har aktiv kræft. Ofte som fortsættelse af den behandling, som patienten hidtil har modtaget [38].

6.5 Kriterier for seponering

Der findes ikke eksakte kriterier for seponering af AK-behandling, men det vil som regel være aktuelt at overveje efter en periode.

Der er mange forhold, som skal indgå i overvejelserne om at seponere AK-behandling hos en patient med kræft. Overordnet skal risiko for blødning versus trombose overvejes, herunder prognose, sygdomskontrol under aktuel kræftbehandling, patientens præferencer og individuelle risikoprofil.

Som udgangspunkt anbefales, at behandlingen fortsættes, så længe patienten kan anses som havende aktiv kræft. Dog kan seponering overvejes i terminalfasen.

Patienter, der udviklede VTE i relation til deres kræftsygdom, kræftoperation eller kemoterapi, og som bliver kræftfrie, kan som udgangspunkt ophøre AK-behandlingen.

7. Referencer

1. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. Thromb Haemost. 2021;121(5):616–24.
2. RADS. Baggrundsnotat for behandling af venøs tromboembolisme og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme. København; 2015.
3. Hjerteforeningen. hjertetal.dk [internet]. 2020 [citeret 24. august 2020]. Tilgængelig fra: https://hjerteforeningen.shinyapps.io/HjerteTal/
4. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost [internet]. 2007;5(4):692–9. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367492
5. Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Brækkan SK, Kristensen SR, Cannegieter SC, et al. Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. Clin Epidemiol [internet]. 2015;7(6):401–10. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4577261
6. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med [internet]. 2006;119(1):60–8. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431186
7. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA [internet]. 2005;293(6):715–22. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701913
8. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost [internet]. 2007;5(3):632–4. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319909
9. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med [internet]. 2000;343(25):1846–50. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117976
10. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase & Dansk Selskab for Klinisk Onkologi. Cancer og venøs tromboembolisme - retningslinje 2020 [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.dsth.dk/pdf/CAT_2020.pdf
11. Grandoni F, Alberio L. Direct Oral Anticoagulant Drugs: On the Treatment of Cancer-Related Venous Thromboembolism and their Potential Anti-Neoplastic Effect. Cancers (Basel) [internet]. 2019;11(1). Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30621261
12. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med [internet]. 2003;349(2):146–53. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587

13. RADS. Lægemiddelrekommandation for behandling af venøs tromboembolisme og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme. København; 2016.

14. Ueyama H, Miyashita H, Takagi H, Cruz C, Burger A, Briasoulis A, et al. Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Thrombolysis [internet]. 2021;51(1):102–11. Tilgængelig fra: http://europepmc.org/abstract/MED/32458316

15. Chapelle C, Ollier E, Girard P, Frere C, Mismetti P, Cucherat M, et al. An epidemic of redundant meta-analyses. J Thromb Haemost [internet]. 2021;19(5):1299–306. Tilgængelig fra: https://doi.org/10.1111/jth.15280

16. Dong S, Zhang Y, Li Y, Li Y, Miao Y, Zhao R, et al. Direct Oral Anticoagulant for the Treatment of VTE in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Pharmacother [internet]. 2020;55(4):430–9. Tilgængelig fra: https://doi.org/10.1177/1060028020960037

17. Song X, Liu Z, Zeng R, Shao J, Liu B, Zheng Y, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs). Ann Transl Med [internet]. 2021;9(2):162. Tilgængelig fra: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569464

18. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv [internet]. 2021;5(4):927–74. Tilgængelig fra: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442

19. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol [internet]. 2018;36(20):2017–23. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29746227

20. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med [internet]. 2018;378(7):615–24. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29231094

21. McBane, R. D., Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J., Ashrani, A. A., Tafur, A. J., Gundablu, K., Perez-Botero, J., Perepu, U., Anderson, D. M., Kuzma, C., leon Ferre, R., Henkin, S., Lenz, C., & Loprinzi C. Apixaban, Dalteparin, in Active Cancer Associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE Trial. Blood [internet]. 2019;132(Suppl 1):421. Tilgængelig fra: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/421?sso-checked=true

22. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med [internet]. 2020;382(17):1599–607. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32223112

23. Riaz I Bin, Fuentes HE, Naqvi SAA, He H, Sipra Q-U-AR, Tafur AJ, et al. Direct Oral Anticoagulants Compared With Dalteparin for Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis. Mayo Clin Proc [internet]. 2022;97(2):308–24. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34172290

24. Mokadem M El, Hassan A, Algaby AZ. Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis. Vascular. 2021;29(5):745–50.

25. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. Chest. 2022;161(3):781–90.

26. Kim JH, Yoo C, Seo S, Jeong JH, Ryoo BY, Kim KP, et al. A Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants versus Subcutaneous Dalteparin for Cancer-Associated Venous Thromboembolism in Patients with Advanced Upper Gastrointestinal, Hepatobiliary and Pancreatic Cancer: PRIORITY. Cancers (Basel). 2022;14(3).

27. Schrag D, Uno H, Rosovsky RPG, Rutherford C, Sanfilippo KM, Villano JL, et al. The comparative effectiveness of direct oral anti-coagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer: The CANVAS pragmatic randomized trial. J Clin Oncol. 2021;39(15_suppl):12020–12020.

28. Riess H, Sinn M, Lohneis A, Hellmann M, Striefler J, Südhoff T, et al. Improved patient-reported treatment satisfaction with rivaroxaban as compared to low molecular weight heparins for cancer patients with acute venous thromboembolism-results from the CONKO-011 trial. Res Pract Thromb Haemost [internet]. 2021;5(SUPPL 2):11–3. Tilgængelig fra: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636407916&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/rth2.12589

29. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P. Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. BMJ Open [internet]. 2019;9(2):e024805. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30782919

30. Nisio M Di, Carrier M, Fei T, Garcia D, Segers A, Weitz J, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism : A post - hoc analysis of the Hokusai - VTE Cancer study. 2019;(March):1866–74.

31. Mulder FI, van Es N, Kraaijpoel N, Di Nisio M, Carrier M, Duggal A, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. Thromb Res [internet]. 2020;185(November 2019):13–9. Tilgængelig fra: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.007

32. Chuang L-H, Gumbs P, van Hout B, Agnelli G, Kroep S, Monreal M, et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. Qual Life Res [internet]. 2019;28(8):2111–24. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30949836

33. Hutchinson A, Rees S, Young A, Maraveyas A, Date K, Johnson MJ. Oral anticoagulation is preferable to injected, but only if it is safe and effective: An interview study of patient and carer experience of oral and injected anticoagulant therapy for cancer-associated thrombosis in the select-d trial. Palliat Med [internet]. 2018;33(5):510–7. Tilgængelig fra: https://doi.org/10.1177/0269216318815377

34. Noble SIR, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous

thromboembolism? A qualitative study. Palliat Med [internet]. 2005;19(3):197–201. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920933

35. Noble S, Prout H, Nelson A. Patients' Experiences of LIving with CANcer-associated thrombosis: the PELICAN study. Patient Prefer Adherence [internet]. 2015;9:337–45. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25750522

36. Seaman S, Nelson A, Noble S. Cancer-associated thrombosis, low-molecular-weight heparin, and the patient experience: a qualitative study. Patient Prefer Adherence [internet]. 2014;8:453–61. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748774

37. Castaman G. Risk of thrombosis in cancer and the role of supportive care (transfusion, catheters, and growth factors). Thromb Res [internet]. 2016;140 Suppl:S89-92. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27067986

38. Rasmussen MS, Dorff MH, Holt MI, Grove EL, Hvas AM. Cancer og venøs tromboembolisme. Retningslinje fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi. 2020;

8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandling og forebyggelse af venøse blodpropper hos kræftpatienter	
Formand	**Indstillet af**
Jesper Kjærgaard *(dobbeltmandat)* *Overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	**Udpeget af**
Anders Krog Vistisen *Specialeansvarlig overlæge*	Region Nordjylland
Maja Hellfritzsch Poulsen *(dobbeltmandat)* *Speciallæge, ph.d.*	Region Midtjylland
Udpegning i gang	Region Syddanmark
Anh Thuc Ngo *Overlæge*	Region Sjælland
Jesper Kjærgaard *(dobbeltmandat)* *Overlæge*	Region Hovedstaden
Christina Ruhlmann *Afdelingslæge*	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Maja Hellfritzsch Poulsen *(dobbeltmandat)* *Speciallæge, ph.d.*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eva Leinøe *Overlæge*	Dansk Hæmatologisk Selskab
Dorte Gijsbrechts Husum *Overlæge*	Dansk Cardiologisk Selskab
Søren Risom Kristensen *Professor, overlæge*	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Morten Schnack Rasmussen *Overlæge*	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Jane Dilling Møller *Sygeplejerske*	Dansk Sygepleje Selskab
Merete Schmiegelow *Patient/Patientrepræsentant*	Danske Patienter
Lennart Jønsson *Patient/Patientrepræsentant*	Danske Patienter

9. Versionslog

Versionslog		
Version	**Dato**	**Ændring**
1.2	11. september 2024	Anbefalingstabeller er opdateret, så der kun er én samlet tabel (tabel 1.1). Ændringen er af administrativ og ikke indholdsmæssig karakter og er foretaget af hensyn til formidling i den lægemiddelrekommandation, der offentliggøres på baggrund af behandlingsvejledningen. Fejl i det kliniske sammenligningsgrundlag i tabel 10.1 er rettet.
1.1	5. januar 2023	Tastefejl i Tabel 5.6 i kolonnen vedrørende *Kræfttyper* er rettet.
1.0	15. juni 2022	Godkendt af Medicinrådet

10. Bilag

Bilag 1: Søgestrenge

Systematic reviews and RCT (full articles)

Cochrane Database of Systematic Reviews

Date Run: 19/03/2021 and 15/02/22 (updated search)

ID	Search	Hits
#1	(thromboembolism or embolism or microembolism or thrombosis or microthrombus or thrombus):kw	18288
#2	(phlebothromb* or thrombus* or thrombopro* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or embol* or microembol*):ti,ab	28686
#3	(PE or DVT or VTE):ti,ab	7443
#4	((vein* or ven* or phleb*) next thromb*):ti,ab	9186
#5	((pulmonary or lung or blood) near/2 clot*):ti,ab	1372
#6	{or #1-#5}	37951
#7	[mh Neoplasm]	80788
#8	(malignan* or neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumour* or tumor* or melanoma* or myeloma* or lymphoma* or leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw	234785
#9	#7 or #8	239190
#10	[mh Anticoagulants] or (anticoagulant next agent):kw	5485
#11	(anticoagul* or anti-coagul*):ti,ab	10875
#12	[mh "Factor Xa Inhibitors"] or "blood clotting factor 10a inhibitor":kw	641
#13	[mh Antithrombins] or (thrombin next inhibitor):kw	957
#14	(FX* near/3 (antag* or inhib* or block*)):ti,ab	117
#15	(factor X* near/3 (antag* or inhib* or block*)):ti,ab	840
#16	("non-vitamin K" next antagonist*):ti,ab	142
#17	(NOAC*):ti,ab	364

ID	Search	Hits
#18	(DOAC*):ti,ab	304
#19	(rivaroxaban or "BAY 59-7939" or Xarelto*):ti,ab,kw	1730
#20	(apixaban or BMS562247 or BMS-562247 or Eliquis*):ti,ab,kw	950
#21	(edoxaban or lixiana* or Savaysa*)ti,ab,kw	12
#22	(dabigatran or "BIBR 1048" or pradaxa*):ti,ab,kw	1049
#23	(heparin* or "low molecular weight heparin" or LMH* or LMWH*):ti,ab,kw	12600
#24	(dalteparin or fragmin* or FR-860 or Kabi-2165 or Tedelparin):ti,ab,kw	926
#25	(enoxaparin or clexane* or klexane* or lovenox* or inhixa* or ghemaxan* or EMT-966 or EMT-967 or PK-10169):ti,ab,kw	2321
#26	(tinzaparin or Innohep*):ti,ab,kw	259
#27	{or #10-#26}	24293
#28	#6 and #9 and #27 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Jan 2021, in Cochrane Reviews	12

Embase <1974 to 2021 March 18>; Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 18, 2021>
Date Run: 19/03/2021 and 15/02/22 (updated search)

ID	Search	Hits
1	Thrombosis/	204494
2	Venous Thrombosis/	38702
3	Thromboembolism/	92084
4	Venous Thromboembolism/	51753
5	Embolism/	37695
6	exp Pulmonary Embolism/	137167
7	(phlebothromb* or thrombus* or thrombopro* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or embol* or microembol*).ti,ab.	862181
8	(PE or DVT or VTE).ti,ab.	164710

ID	Search	Hits
9	((vein* or ven* or phleb*) adj thromb*).ti,ab.	183335
10	((pulmonary or lung or blood) adj3 clot*).ti,ab.	27574
11	or/1-10	1129795
12	exp Neoplasms/	8099725
13	(malignan* or neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumour* or tumor* or melanoma* or myeloma* or lymphoma* or leukemia* or leukaemia*).ti,ab.	8603872
14	12 or 13	10338672
15	Anticoagulants/	177200
16	(anticoagul* or anti-coagul*).ti,ab.	256077
17	Factor Xa Inhibitors/	9467
18	Antithrombins/	16615
19	DOAC*.ti,ab.	7642
20	NOAC*.ti,ab.	7657
21	non-vitamin K antagonist*.ti,ab.	2925
22	(factor X* adj4 (antag* or inhib* or block*)).ti,ab.	12462
23	(FX* adj4 (antag* or inhib* or block*)).ti,ab.	5787
24	Dabigatran/ or Rivaroxaban/	30480
25	(apixaban or edoxaban).nm.	2345
26	(rivaroxaban or "BAY 59-7939" or Xarelto*).ti,ab.	17040
27	(apixaban or BMS562247 or BMS-562247 or Eliquis*).ti,ab.	11127
28	(edoxaban or lixiana* or Savaysa*).ti,ab.	4136
29	(dabigatran or "BIBR 1048" or pradaxa*).ti,ab.	14967
30	Heparin/	201148
31	Heparin, Low-Molecular-Weight/	49181
32	Dalteparin/ or Enoxaparin/ or Tinzaparin/	35854

ID	Search	Hits
33	heparin*.ti,ab.	203384
34	(LMH* or LMWH*).ti,ab.	18100
35	(dalteparin or fragmin* or FR-860 or Kabi-2165 or Tedelparin).ti,ab.	3458
36	(enoxaparin or clexane* or klexane* or lovenox* or inhixa* or ghemaxan* or EMT-966 or EMT-967 or PK-10169).ti,ab.	13809
37	(tinzaparin or Innohep*).ti,ab.	1246
38	or/15-37	598724
39	11 and 14 and 38	31614
40	exp Animals/ not Humans/	18357302
41	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3025063
42	(Case Reports or Comment or Editorial or Letter or News).pt.	5934322
43	case report.ti.	567129
44	or/40-43	24213859
45	39 not 44	17327
46	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	485284
47	(systematic adj (review$1 or overview$1)).ab. and review.pt.	151459
48	systematic review.pt.	148138
49	Meta-Analysis.pt.	128315
50	Network Meta-Analysis/	6126
51	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	119989
52	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	90758
53	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	32631
54	or/46-53	649214

ID	Search	Hits
55	45 and 54 use medall	317
56	randomized controlled trial.pt.	525394
57	controlled clinical trial.pt.	94096
58	random*.ti,ab.	2856881
59	placebo.ab.	530233
60	drug therapy.fs.	6166477
61	trial.ti,ab.	1554721
62	or/56-61	9153643
63	(Review or Guideline or Practice Guideline).pt.	5518462
64	62 not 63	7917074
65	45 and 64 use medall	1825
66	exp thromboembolism/	561545
67	(phlebothromb* or thrombus* or thrombopro* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or embol* or microembol*).ti,ab.	862181
68	(PE or DVT or VTE).ti,ab.	164710
69	((vein* or ven* or phleb*) adj thromb*).ti,ab.	183335
70	((pulmonary or lung or blood) adj3 clot*).ti,ab.	27574
71	or/66-70	1168606
72	exp neoplasm/	8099725
73	(malignan* or neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumour* or tumor* or melanoma* or myeloma* or lymphoma* or leukemia* or leukaemia*).ti,ab.	8603872
74	72 or 73	10338672
75	anticoagulant agent/	188190
76	(anticoagul* or anti-coagul*).ti,ab.	256077
77	blood clotting factor 10a inhibitor/	4407

ID	Search	Hits
78	apixaban/ or edoxaban/ or rivaroxaban/	27916
79	(FX* adj4 (antag* or inhib* or block*)).ti,ab.	5787
80	(factor X* adj4 (antag* or inhib* or block*)).ti,ab.	12462
81	non-vitamin K antagonist*.ti,ab.	2925
82	DOAC*.ti,ab.	7642
83	NOAC*.ti,ab.	7657
84	thrombin inhibitor/	6360
85	dabigatran/	18113
86	dabigatran etexilate/	6494
87	(rivaroxaban or "BAY 59-7939" or Xarelto*).ti,ab.	17040
88	(apixaban or BMS562247 or BMS-562247 or Eliquis*).ti,ab.	11127
89	(edoxaban or lixiana* or Savaysa*).ti,ab.	4136
90	(dabigatran or "BIBR 1048" or pradaxa*).ti,ab.	14967
91	heparin/	201148
92	low molecular weight heparin/	49181
93	tinzaparin/ or enoxaparin/ or dalteparin/	35854
94	heparin*.ti,ab.	203384
95	(LMH* or LMWH*).ti,ab.	18100
96	(dalteparin or fragmin* or FR-860 or Kabi-2165 or Tedelparin).ti,ab.	3458
97	(enoxaparin or clexane* or klexane* or lovenox* or inhixa* or ghemaxan* or EMT-966 or EMT-967 or PK-10169).ti,ab.	13809
98	(tinzaparin or Innohep*).ti,ab.	1246
99	or/75-98	598101
100	71 and 74 and 99	32921
101	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3025063

ID	Search	Hits
102	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	11468230
103	(books or chapter or conference abstract or conference review or editorial or note or letter).pt.	8511398
104	(case report/ or case report.ti.) use oemezd	2623466
105	or/101-104	21842729
106	100 not 105	18452
107	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oemezd	268233
108	((systematic adj (review$1 or overview$1)).ab. and review.pt.) use oemezd	76099
109	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oemezd	394239
110	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use oemezd	66419
111	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use oemezd	51707
112	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oemezd	16325
113	or/107-112	480116
114	106 and 113 use oemezd	632
115	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/	1252419
116	(random$ or factorial$ or crossover$ or cross-over$ or placebo$ or (doubl$ adj blind$) or (singl$ adj blind$) or assign$ or allocat$ or volunteer$).ti,ab,kw.	4163719
117	review.pt. or practice guideline/	5872949
118	(115 or 116) not 117	3988049
119	106 and 118 use oemezd	1015

ID	Search	Hits
120	55 or 114	949
121	limit 120 to yr="2018-current"	338
122	limit 121 to (english or danish or norwegian or swedish)	331
123	remove duplicates from 122	208
124	(65 or 119) not (55 or 114)	2605
125	limit 124 to yr="2018-current"	575
126	limit 125 to (english or danish or norwegian or swedish)	545
127	remove duplicates from 126	422

Cochrane Library, CENTRAL
Date Run: 19/03/2021 and 15/02/22 (updated search)

ID	Search	Hits
#1	(thromboembolism or embolism or microembolism or thrombosis or microthrombus or thrombus):kw	18288
#2	(phlebothromb* or thrombus* or thrombopro* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or embol* or microembol*):ti,ab	28686
#3	(PE or DVT or VTE):ti,ab	7443
#4	((vein* or ven* or phleb*) next thromb*):ti,ab	9186
#5	((pulmonary or lung or blood) near/2 clot*):ti,ab	1372
#6	{or #1-#5}	37951
#7	[mh Neoplasm]	80788
#8	(malignan* or neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumour* or tumor* or melanoma* or myeloma* or lymphoma* or leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw	234785
#9	#7 or #8	239190
#10	[mh Anticoagulants] or (anticoagulant next agent):kw	5485
#11	(anticoagul* or anti-coagul*):ti,ab	10875
#12	[mh "Factor Xa Inhibitors"] or "blood clotting factor 10a inhibitor":kw	641

ID	Search	Hits
#13	[mh Antithrombins] or (thrombin next inhibitor):kw	957
#14	(FX* near/3 (antag* or inhib* or block*)):ti,ab	117
#15	(factor X* near/3 (antag* or inhib* or block*)):ti,ab	840
#16	("non-vitamin K" next antagonist*):ti,ab	142
#17	(NOAC*):ti,ab	364
#18	(DOAC*):ti,ab	304
#19	(rivaroxaban or "BAY 59-7939" or Xarelto*):ti,ab,kw	1730
#20	(apixaban or BMS562247 or BMS-562247 or Eliquis*):ti,ab,kw	950
#21	(edoxaban or lixiana* or Savaysa*)ti,ab,kw	12
#22	(dabigatran or "BIBR 1048" or pradaxa*):ti,ab,kw	1049
#23	(heparin* or "low molecular weight heparin" or LMH* or LMWH*):ti,ab,kw	12600
#24	(dalteparin or fragmin* or FR-860 or Kabi-2165 or Tedelparin):ti,ab,kw	926
#25	(enoxaparin or clexane* or klexane* or lovenox* or inhixa* or ghemaxan* or EMT-966 or EMT-967 or PK-10169):ti,ab,kw	2321
#26	(tinzaparin or Innohep*):ti,ab,kw	259
#27	{or #10-#26}	24293
#28	#6 and #9 and #27	1374
#29	("conference abstract" or review):pt	188585
#30	NCT*:au	204358
#31	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	356147
#32	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	44807
#33	(abstract or review):ti	14987
#34	annual meeting:ab	13390
#35	{or #29-#34}	592292
#36	#28 not #35 with Publication Year from 2018 to 2021, in Trials	178

RCT (conference abstracts) Embase <1974 to 2021 March 19> Abstracts
Date Run: 20/03/2021 and 15/02/22 (updated search)

ID	Search	Hits
1	exp thromboembolism/	504611
2	(phlebothromb* or thrombus* or thrombopro* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or embol* or microembol*).ti,ab.	512584
3	(PE or DVT or VTE).ti,ab.	97782
4	((vein* or ven* or phleb*) adj thromb*).ti,ab.	111334
5	((pulmonary or lung or blood) adj3 clot*).ti,ab.	15819
6	or/1-5	752151
7	exp neoplasm/	4677557
8	(malignan* or neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumour* or tumor* or melanoma* or myeloma* or lymphoma* or leukemia* or leukaemia*).ti,ab.	4916754
9	7 or 8	5808638
10	anticoagulant agent/	110229
11	(anticoagul* or anti-coagul*).ti,ab.	156530
12	blood clotting factor 10a inhibitor/	4418
13	apixaban/ or edoxaban/ or rivaroxaban/	24470
14	(FX* adj4 (antag* or inhib* or block*)).ti,ab.	3731
15	(factor X* adj4 (antag* or inhib* or block*)).ti,ab.	7455
16	non-vitamin K antagonist*.ti,ab.	1791
17	DOAC*.ti,ab.	5178
18	NOAC*.ti,ab.	5264
19	thrombin inhibitor/	6373
20	dabigatran/	14908
21	dabigatran etexilate/	3240

ID	Search	Hits
22	(rivaroxaban or "BAY 59-7939" or Xarelto*).ti,ab.	11609
23	(apixaban or BMS562247 or BMS-562247 or Eliquis*).ti,ab.	7680
24	(edoxaban or lixiana* or Savaysa*).ti,ab.	2685
25	(dabigatran or "BIBR 1048" or pradaxa*).ti,ab.	10089
26	heparin/	146681
27	low molecular weight heparin/	40503
28	tinzaparin/ or enoxaparin/ or dalteparin/	31425
29	heparin*.ti,ab.	116479
30	(LMH* or LMWH*).ti,ab.	11755
31	(dalteparin or fragmin* or FR-860 or Kabi-2165 or Tedelparin).ti,ab.	2103
32	(enoxaparin or clexane* or klexane* or lovenox* or inhixa* or ghemaxan* or EMT-966 or EMT-967 or PK-10169).ti,ab.	9152
33	(tinzaparin or Innohep*).ti,ab.	823
34	or/10-33	385884
35	6 and 9 and 34	24709
36	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	1590939
37	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	6673071
38	case report/ or case report.ti.	2626860
39	or/36-38	9442570
40	35 not 39	17328
41	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/	727707
42	(random* or factorial* or crossover* or cross-over* or placebo* or (doubl* adj blind*) or (singl* adj blind*) or assign* or allocat* or volunteer*).ti,ab,kw.	2392985
43	41 or 42	2494555

ID	Search	Hits
44	conference abstract.pt,st.	4077514
45	40 and 43 and 44	838
46	limit 45 to yr="2018-current"	226
47	limit 46 to (english or danish or norwegian or swedish)	224
48	remove duplicates from 47	219

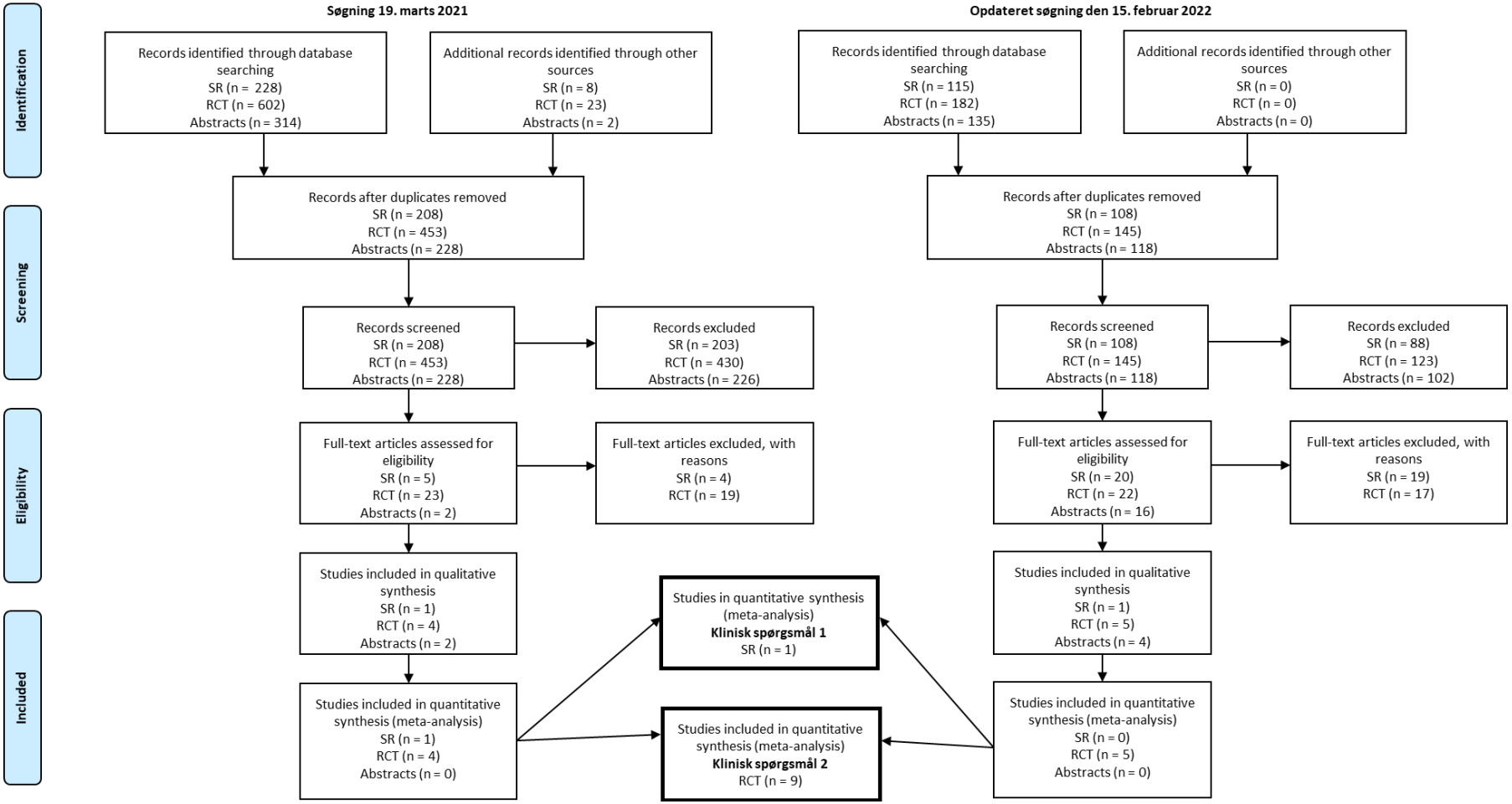
CENTRAL: BV VTE Trials ABSTRACTS 95

Date Run: 20/03/2021 and 15/02/22 (updated search)

ID	Search	Hits
#1	(thromboembolism or embolism or microembolism or thrombosis or microthrombus or thrombus):kw	18288
#2	(phlebothromb* or thrombus* or thrombopro* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or embol* or microembol*):ti,ab	28686
#3	(PE or DVT or VTE):ti,ab	7443
#4	((vein* or ven* or phleb*) next thromb*):ti,ab	9186
#5	((pulmonary or lung or blood) near/2 clot*):ti,ab	1372
#6	{or #1-#5}	37951
#7	[mh Neoplasm]	80788
#8	(malignan* or neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or tumour* or tumor* or melanoma* or myeloma* or lymphoma* or leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw	234785
#9	#7 or #8	239190
#10	[mh Anticoagulants] or (anticoagulant next agent):kw	5485
#11	(anticoagul* or anti-coagul*):ti,ab	10875
#12	[mh "Factor Xa Inhibitors"] or "blood clotting factor 10a inhibitor":kw	641
#13	[mh Antithrombins] or (thrombin next inhibitor):kw	957
#14	(FX* near/3 (antag* or inhib* or block*)):ti,ab	117

ID	Search	Hits
#15	(factor X* near/3 (antag* or inhib* or block*)):ti,ab	840
#16	("non-vitamin K" next antagonist*):ti,ab	142
#17	(NOAC*):ti,ab	364
#18	(DOAC*):ti,ab	304
#19	(rivaroxaban or "BAY 59-7939" or Xarelto*):ti,ab,kw	1730
#20	(apixaban or BMS562247 or BMS-562247 or Eliquis*):ti,ab,kw	950
#21	(edoxaban or lixiana* or Savaysa*)ti,ab,kw	12
#22	(dabigatran or "BIBR 1048" or pradaxa*):ti,ab,kw	1049
#23	(heparin* or "low molecular weight heparin" or LMH* or LMWH*):ti,ab,kw	12600
#24	(dalteparin or fragmin* or FR-860 or Kabi-2165 or Tedelparin):ti,ab,kw	926
#25	(enoxaparin or clexane* or klexane* or lovenox* or inhixa* or ghemaxan* or EMT-966 or EMT-967 or PK-10169):ti,ab,kw	2321
#26	(tinzaparin or Innohep*):ti,ab,kw	259
#27	{or #10-#26}	24293
#28	#6 and #9 and #27	1374
#29	"conference abstract":pt or abstract:ti	178099
#30	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	44807
#31	annual meeting:ab	13390
#32	#29 or #30 or #31	214813
#33	NCT*:au	204358
#34	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	356147
#35	review:pt,ti	22736
#36	#33 or #34 or #35	378949
#37	(#28 and #32) not #36 with Publication Year from 2018 to 2021, in Trials	95

Bilag 2: PRISMA-diagrammer for litteratursøgninger (klinisk spørgsmål 1 og 2)



Bilag 3: Liste over inkluderede studier

Studie	Reference	Titel	Screening: fuldtekst/abstract - primærlitteratur
Systematisk review anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 1			
	Ueyama (2021)	Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer	-INKLUDÈR
Randomiserede studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 2			
Caravaggio NCT03045406	Ageno (2020)	Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Agnelli (2018)	Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Agnelli (2020)	Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
Hokusai-VTE Cancer NCT02073682	Di Nisio (2019)	Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Raskob (2018)	Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Mulder (2020)	Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer patients	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Mulder (2020)	Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Kraaijpoel (2018)	Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from theHokusai VTE Cancer Study	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst

Studie	Reference	Titel	Screening: fuldtekst/abstract - primærlitteratur
	Mulder (2018)	Efficacy and safety of edoxaban in clinically relevant subgroups: results from the Hokusai VTE Cancer randomized trial	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Eichinger (2018)	Recurrent venous thromboembolism during anticoagulation: An investigator-initiated post-hoc analysis of the hokusai-VTE trial	-INKLUDÉR baseret på abstract
SELECT-D EudraCT 2012-005589-37 ISRCTN86712308	Hutchinson (2019)	Oral anticoagulation is preferable to injected, but only if it is safe and effective: An interview study of patient and carer experience of oral and injected anticoagulant therapy for cancer-associated thrombosis in the select-d trial	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Marshall (2020)	Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m)	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Young (2018)	Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
	Young (2019)	Anticoagulation treatment of patients with cancer and venous thromboembolism: 12-month outcomes of the SELECT-D trial: SELECT-D phase 2 on behalf of the SELECT-D collaborative group	-INKLUDÉR baseret på abstract
ADAM-VTE NCT02585713	McBane (2020)	Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
Mokadem NCT02744092	Mokadem (2020)	Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst

Studie	Reference	Titel	Screening: fuldtekst/abstract - primærlitteratur
CASTA-DIVA NCT02746185	Planquette (2021)	Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism. A Randomized Trial	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
CANVAS NCT02744092	Schrag (2021a)	The comparative effectiveness of direct oral anti-coagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer: The CANVAS pragmatic randomized trial	-INKLUDÉR baseret på abstract
	Schrag (2021b)	Patient-reported benefits and burdens of direct oral anti-coagulants (DOACs) and low molecular weight heparins (LMWHs): The CANVAS pragmatic randomized trial (AFT-28)	-INKLUDÉR baseret på abstract
PRIORITY NCT03139487	Kim (2021)	A Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants versus Subcutaneous Dalteparin for Cancer-Associated Venous Thromboembolism in Patients with Advanced Upper Gastrointestinal, Hepatobiliary and Pancreatic Cancer: PRIORITY	-INKLUDÉR baseret på fuldtekst
CONKO-11 NCT02583191	Riess (2021)	Group Improved Patient-reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban as Compared to Low Molecular Weight Heparins for Cancer Patients with Acute Venous Thromboembolism - Results from the CONKO-011 Trial	-INKLUDÉR baseret på abstract

Bilag 4: Studie- og populationskarakteristika, systematisk review

Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
Ueyama 2021 [14]	DOAK	LMH og VKA	Systematisk litteraturgennemgang og netværksmetaanalyse (inkluderet RCT'er og kræft sub-grupper fra RCT med minimum 3 mdr. opfølgningstid	Patienter med kræft og VTE, DVT eller PE	Ny VTE	Ny DVT, ny PE, dødelighed. Effektmål for sikkerhed var alvorlige blødninger og klinisk relevante mindre blødninger	Minimum opfølgningstid af 3 mdr.

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status. CAT = cancer-associeret venøs tromboembolisme. SF-12 v2 = version 2 af Short Form, et spørgeskema vedr. livskvalitet med 12 spørgsmål. ACTS = Anti-Clot Treatment Scale. ^Studiet blev stoppet, før den planlagte sample size på 100 patienter i hver gruppe blev inkluderet. *VTE kan være symptomatisk eller tilfældig (asymptomatisk, men opdages f.eks. ved billeddiagnostik). I denne behandlingsvejledning skelnes ikke imellem de to typer af VTE.

Bilag 5: Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Klinisk spørgsmål 1

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne apixaban, edoxaban og rivaroxaban. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i klinisk spørgsmål 1. Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af f.eks. kontraindikationer, tidligere bivirkninger etc. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højest udgør 20 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 80 % af patienterne.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 6 måneders, jf. afsnit 6.5.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabel 10.1 nedenfor. Der er anvendt de doser, der er angivet i produktresumeet, med en dosisintensitet på 100 % for alle lægemidler.

Tabel 10.1. Klinisk sammenligningsgrundlag for lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft, som er kandidater til DOAK. Sammenlignings-periode er 6 måneder (182 dage).

Lægemiddel (administration)	Sammenligningsdosis	Mængde
Apixaban (per oral)	10 mg p.o. x 2 dagligt i 7 dage, derefter 5 mg p.o. 2 gange dagligt.	4 tabletter à 5 mg i 7 dage: 140 mg 2 tabletter à 5 mg i 175 dage: 1.750 mg
Edoxaban (per oral)	Efter forudgående behandling med parenteral antikoagulation* i mindst 5 dage gives 60 mg p.o. 1 x dagligt.	5 dage: 1 tablet à 60 mg i 177 dage: 10.620 mg
Rivaroxaban (per oral)	Initialt 15 mg p.o. x 2 dagligt i tre uger, derefter 20 mg p.o. 1 x dagligt.	42 tabletter à 15 mg i 21 dage: 630 mg 161 dage: 161 tabletter à 20 mg: 3.220 mg

*Ved parenteral ankoagulation forstås LMH (præparatvalg varierer mellem regioner).

Da der forud for behandling med edoxaban opstartes i parenteral AK-behandling, antager Medicinrådet, at der er forskel i omkostninger til administration for de ligestillede lægemidler, men ikke til monitorering og bivirkninger. Da behandling med DOAK ved udarbejdelse af behandlingsvejledningen udleveres på recept, udarbejdes der ikke en omkostningsanalyse, hvorfor sammenligningen af de ligestillede lægemidler udelukkende baseres på lægemiddelpriser.

Vedr. ligestillede lavmolekylære heparinер

Jf. afsnit 4.1 er LMH-præparater tidligere ligestillet i RADS-rekommandationer for behandling af VTE og sekundær profylakse for VTE [13]. Der er ligeledes klinisk praksis for at anvende disse ligeværdigt i klinikken og substituere dem med hinanden. Der laves ikke et klinisk sammenligningsgrundlag for behandling med LMH (klinisk spørgsmål 2), idet der er ubetydelige forskelle i ressourceforbrug mellem DOAK og LMH, og fordi LMH udleveres vederlagsfrit.

Det kliniske sammenligningsgrundlag på baggrund af den tidligere ligestilling fremgår af tabel 10.2. Der er anvendt de doser, der er angivet i produktresumeet. Perioden for sammenligningen er fastlagt til 6 måneders, jf. afsnit 6.5.

Tabel 10.2. Klinisk sammenligningsgrundlag for lægemidler til behandling af venøs tromboembolisme hos patienter med kræft, som er kandidater til LWH. Sammenlignings-periode er 6 måneder (182 dage).

Lægemiddel (administration)	Sammenligningsdosis	Mængde
Dalteparin (s.c)	200 enh/kg legemsvægt* s.c. x 1 dagligt eller 100 enh/kg s.c. x 2 dagligt. Hos kræftpatienter anbefales dosisreduktion af dalteparin efter 1 måned til 75–80 %.	30 sprøjter à 15.000 IE og 152 sprøjter à 12.500 IE
Enoxaparin (s.c.)	1 mg/kg legemsvægt* (100 IE/kg) s.c. x 2 dagligt.	182 x 2 sprøjter à 8.000 IE = 364 sprøjter a 8.000 IE
Tinzaparin (s.c.)	175 enh/kg legemsvægt* s.c. x 1 dagligt	182 sprøjter à 14.000 IE

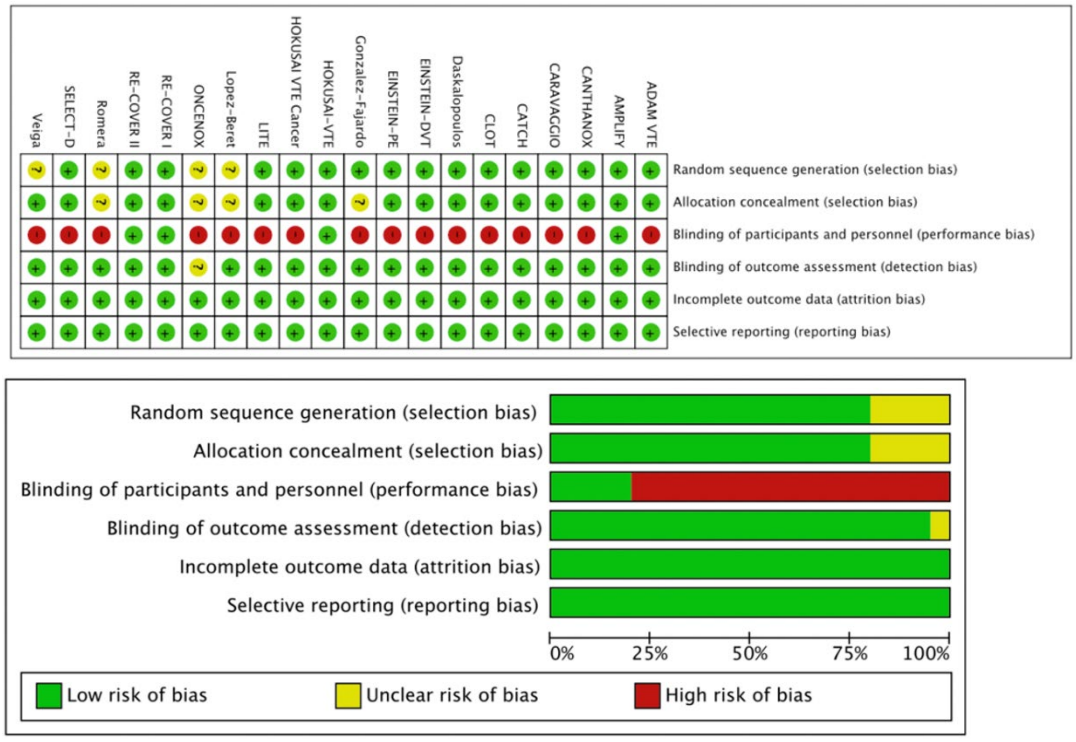
*Gennemsnitlig vægt er 75,6 kg, jf. Statens institut for Folkesundhed.

Medicinrådet antager, at der ikke er forskel i omkostninger til administration, monitorering og bivirkninger for de ligestillede lægemidler. Derfor udarbejdes der ikke en omkostningsanalyse, hvorfor sammenligningen af de ligestillede lægemidler udelukkende baseres på lægemiddelpriser.

Medicinrådet anbefaler dog fortsat regionerne at følge den eksisterende praksis, som er, at den enkelte region ved vurdering af potentielt skift mellem LMH foretager en vurdering af, hvilket lægemiddel der økonomisk set er mest fordelagtigt ift. lægemiddelpris samt omkostninger og patientsikkerhedsmæssige forhold ved skift.

Bilag 6: Risiko for bias

Klinisk spørgsmål 1:
Vurderinger af risiko for bias er overført fra Ueyema et al. 2021 samlet for alle studier, se figur 10.1. Der er anvendt Cochrane risk-of-bias tool 1.0.



Figur 10.1 Risk of bias af randomiserede studier inkluderet i den publicerede netværksmetaanalyse

Klinisk spørgsmål 2:
Vurderinger af risiko for bias er foretaget for alle randomiserede studier, der indgår i evidensgrundlaget for det kliniske spørgsmål. Vurderingerne er foretaget ved hjælp af Cochrane risk of bias tool 2.0 og er præsenteret individuelt for hvert studie i tabeller nedenfor.

Tabel 10.3. Vurdering af risiko for bias ADAM-VTE, NCT02585713

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav** (for alle effektmål)	Randomiseringen blev fortaget ved brug af et interaktivt web-baseret system. Der blev stratificeret for sygdomsstadie, trombocyttal, type af VTE og risiko for blodprop ift. tumor. Allokering til behandling var ikke blindet. Da administrationsformen var forskellig mellem komparatorer, vurderes dette ikke at have kunne påvirke resultaterne for randomisering. Ikke betydelige forskelle i baselinekarakteristika.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Effekt af tildeling til intervention	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed, klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	Ikke-blindet studie. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen. Patienter er vidende om deres behandling. Resultater er mangelfulde.
Manglende data for effektmål	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed, klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	Transparent frafald. Højre andel af patienter afviste af fortsætte behandlingen i dalteparinarmen, hvilket var muliggjort pga. ublindet studiedesign. Kan have påvirket resultaterne. Patienter er vidende om deres behandling. Resultater er mangelfulde.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger og dødelighed Forbehold for klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	De primære investigatorer samarbejdede med et konsortium (Academic and Community Cancer Research United) ifm. studiedesign, udarbejdelse af protokol, indsamling af data, udførsel af de statistiske analyser, datafortolkning, manuskriptklargøring og studieovervågning. Indrapportering af effektmålet ny VTE, alvorlig blødning og dødelighed vurderes på baggrund af objektive mål, og det forventes ikke, at disse kan have påvirket patienternes og/eller investigatorernes viden om behandling. Indrapportering af effektmålet mindre blødning kan have være påvirket af patienternes eller forskernes viden om behandling. Patienter er vidende om deres behandling.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed, klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	Der rapporteres på alle relevante effektmål, men data for livskvalitet er mangelfuldt. Analyser udført som planlagt og udspecificeret i protokollen.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger og dødelighed Forbehold for klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger og dødelighed fordi der var lav risiko for alle biasdomæner. Forbehold for klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger, da patienter og investigatorer er vidende om behandling. **Høj** for livskvalitet, fordi patienter var vidende om deres behandling, og data var mangelfulde.

Tabel 10.4. Vurdering af risiko for bias CASTA-DIVA, NCT02746185

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav** (for alle effektmål)	Randomiseringen blev foretaget ved brug af et interaktivt web-baseret system (fra en uafhængig statistiker (permuterede blokke af 2,4, 6). Allokering til behandling var ikke blindet. Da administrationsformen var forskellig mellem komparatorer, vurderes dette ikke at have kunne påvirke resultaterne for randomisering. Ikke betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	**Lav** (for alle effektmål)	Ikke-blindet studie. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Manglende data for effektmål	**Lav** (for alle effektmål)	Transparent frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne, og manglende data blev håndteret.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav** (for alle effektmål)	Indrapportering af effektmålet ny VTE, alvorlig blødning og dødelighed vurderes på baggrund af objektive mål, og det forventes ikke, at disse kan være påvirket af patienternes og/eller forskernes viden om behandling. Indrapportering af effektmålet mindre blødning kan have været påvirket af patienternes eller forskernes viden om behandling, men alle effektmål var vurderet af en uafhængig komite ”*central adjudication committee*”, som var blindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav** (for alle effektmål)	Der rapporteres på alle relevant effektmål og analyserne var udført efter de oprindelige intentioner og udspecificeret forud for studiestart i protokollen.
Overordnet risiko for bias	**Lav** (for alle effektmål)	Lav for alle effektmål; lav i alle bias-domæner for alle effektmål.

Tabel 10.5. Vurdering af risiko for bias CARAVAGGIO, NCT03045406

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav** (for alle effektmål)	Randomiseringen blev foretaget ved brug af et interaktivt web-baseret system. Der blev stratificeret for sygdomsstadie, trombocyttal, type af VTE og risiko for blodprop ift. grundlæggende kræftsygdom. Allokering til behandling var ikke blindet. Da administrationsformen var forskellig mellem komparatorer, vurderes dette ikke at have kunne påvirke resultaterne for randomisering. Ikke betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	**Lav** (for alle effektmål)	Ikke-blindet studie. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Manglende data for effektmål	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed, klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	Transparent frafald. Højre andel af patienter afviste at fortsætte behandlingen i dalteparinarmen, hvilket kunne være påvirket af studiets ublindede design. Patienter har kendskab til hvilken behandling de får og svar på livskvalitetsskalaer, og resultater for livskvalitet mangler.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed klinisk relevante ikke - alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	De primære investigatorer var, i samarbejde med et konsortium (*Academic and Community Cancer Research United*), ansvarlige for studiedesignet, udarbejdelse af protokol, indsamling af data, udførsel af de statistiske analyser, datafortolkning, manuskriptklargøring og studieovervågning. Indrapportering af effektmålet ny VTE, alvorlig blødning og dødelighed vurderes på baggrund af objektive mål, og det forventes ikke, at disse kan være påvirket af patienternes og/eller investigatores viden om behandling. Indrapportering af effektmålet mindre blødning kan have være påvirket af patienternes eller forskernes viden om behandling, men alle effektmål var vurderet fra en ”*central adjudication committee*”, som var ”*blinded*”. Ikke betydelige forskelle i baselinekarakteristika. Patienter har kendskab til hvilken behandling de får og svar på livskvalitetsskalaer.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed, klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	Der rapporteres på næsten alle relevante effektmål. Analyser udført efter de oprindelige intentioner udspecificeret i protokollen. Ifølge protokollen fremgik resultaterne for *Anti-Clot Treatment Scale (ACTS)* af Appendix 2, men data kunne ikke findes. Forfatterne blev kontaktet to gange.
Overordnet risiko for bias	**Lav** for alle effektmål med undtagelse af livskvalitet **Høj** for Livskvalitet	**Lav** for alle effektmål med undtagelse af livskvalitet. Lav risiko i alle biasdomæner foruden livskvalitet. **Høj** for livskvalitet, fordi patienter var vidende om deres behandling, og data var mangelfulde.

Tabel 10.6. Vurdering af risiko for bias HOKUSAI, NCT02073682

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav** (for alle effektmål)	Randomiseringen blev foretaget ved brug af et interaktivt web-baseret system. Der blev stratificeret for patienternes risiko for blødning, og om de levede op til kriterierne for at modtage en lavere dosis af edoxaban. Allokering til behandling var ikke blindet. Da administrationsformen var forskellig mellem komparatorer, vurderes dette ikke at have kunne påvirke resultaterne for randomisering. Ikke-betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	**Lav** (for alle effektmål)	Ikke-blindet studie. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Manglende data for effektmål	**Lav** (for alle effektmål)	Transparent frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav** (for alle effektmål)	Sponsoren var ansvarlig for at indsamle og vedligeholde data. Studieresultaterne var periodisk "reviewed" af en uafhængig komite. Sponsoren udførte analyserne i samarbejde med komiteen. Herefter stod komiteen for at verificere data, analyser, og at studiet havde fulgt protokollen. Indrapportering af effektmålet ny VTE, alvorlig blødning og dødelighed vurderes på baggrund af objektive mål, og det forventes ikke, at disse kan være påvirket af patienternes og/eller forskernes viden om behandling. Indrapportering af effektmålet mindre blødning kan have været påvirket af patienternes eller forskernes viden om behandling, men alle effektmål var vurderet af en uafhængig komite "*independent clinical events committee*", som var blindet."
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav** (for alle effektmål)	Der rapporteres på alle relevante effektmål. Analyser udført efter de oprindelige intentioner.
Overordnet risiko for bias	**Lav** (for alle effektmål)	**Lav** for alle effektmål. Lav risiko i alle biasdomæner.

Tabel 10.7. Vurdering af risiko for bias Mokadem 2021, NCT04462003 (ref)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav** (for alle effektmål)	Randomiseringen blev foretaget ved brug af et computer-baseret program *(random number generators; Math random system).* Allokering til behandling var ikke blindet. Da administrationsformen var forskellig mellem komparatorer, vurderes dette ikke at have kunne påvirke resultaterne for randomisering. Ikke-betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	**Lav** (for alle effektmål)	Ikke-blindet studie. Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Manglende data for effektmål	**Lav** (for alle effektmål)	Transparent frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne, og manglende data blev håndteret.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav** for Ny DVT/VTE, dødelige/alvorlige blødninger og dødelighed **Forbehold** for ikke dødelige/mindre blødninger	Indrapportering af effektmålet DVT/VTE, dødelige/ alvorlige blødninger og dødelighed vurderes på baggrund af objektive mål, og det forventes ikke, at disse kan være påvirket af patienternes og/eller investigatorenes viden om behandling. Indrapportering af effektmålet mindre blødning kan vel have været påvirket patienternes eller investigatorenes viden om behandling.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Forbehold** (for alle effektmål)	Studiet var registreret retrospektiv i clinicaltrials.gov. Hverken studieprotokol eller statistisk analyseplan er publiceret forud for studiet.
Overordnet risiko for bias	**Forbehold** (for alle effektmål)	**Forbehold** for alle effektmål; forbehold for for indsamlingen af data for blødninger; forbehold for udvælgelse af resultater, der rapporteres – gælder for alle effektmål.

Tabel 10.8. Vurdering af risiko for bias SELECT-D, ISRCTN86712308, EudraCT 2012- 005589-37

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiserings-processen	**Lav** (for alle effektmål)	Centraliseret computer-genereret proces. Randomiseringen blev stratificeret for forskellige baselinekarakteristika såsom kræftstadie og type af VTE. Allokering til behandling var ikke blindet. Da administrationsformen var forskellig mellem komparatorer, vurderes dette ikke at have kunne påvirke resultaterne for randomisering. Ikke-betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	**Lav** (for alle effektmål)	Der er ikke angivet afvigelser fra de tildelte interventioner. Primære analyser udført på ITT-populationen.
Manglende data for effektmål	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed, klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	Transparent frafald. Der er ikke betydelige forskelle i årsager til frafald mellem grupperne og manglende data blev håndteret Patienter har kendskab til hvilken behandling de får og svar på livskvalitetsskalaer, og resultater for livskvalitet mangler.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved indsamlingen af data	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed, klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	Effektmålene ny VTE og blødninger er vurderet af en central komite, som var uvidende om, hvilken behandling patienten modtog. Indrapportering af effektmålet ny VTE, alvorlig blødning og dødelighed vurderes på baggrund af objektive mål, og det forventes ikke, at disse kan være påvirket af patienternes og/eller forskernes viden om behandling. Indrapportering af effektmålet mindre blødning kan have være påvirket af patienternes eller investigatorernes viden om behandling. Men alle blødningshændelser blev vurderet af en uafhængig blindet komite. Patienter kender deres behandling og svar på livskvalitetsskalaer, og vi har ikke resultater.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	**Lav** for Ny VTE, alvorlige blødninger, dødelighed, klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger **Høj** for Livskvalitet	Der rapporteres på næsten alle effektmål. Analyser udført efter de oprindelige intentioner. I protokollen angives, at *EuroQol* (EQ-5D)-5L og *Anti-Clot Treatment Scale (ACTS)* blev anvendt til at vurdere effektmålet, men data er ikke publiceret. Forfatterne blev kontaktet to gange uden respons.
Overordnet risiko for bias	**Lav** for alle effektmål med undtagelse af livskvalitet **Høj** for Livskvalitet	**Lav** for alle effektmål med undtagelse af livskvalitet. Lav risiko i alle biasdomæner foruden livskvalitet. **Høj** for livskvalitet, fordi patienter var vidende om deres behandling, og data var mangelfulde.

Bilag 7: GRADE

GRADE, klinisk spørgsmål 2 - Er der klinisk betydende forskelle mellem DOAK- og LMH-præparater til behandling af patienter med kræft samt venøse tromboembolier?

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	DOAK	LMH	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Ny VTE, 6 måneders opfølgning												
7	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	98/1907 (5,1 %)	150/1887 (7,9 %)	**RR 0,66** (0,52 til 0,85)	**3 færre per 100 patienter** (fra 4 til 1 færre)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	KRITISK
Ny VTE, 6 måneders opfølgning (kun data fra studier med lav risiko for bias)												
5	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	76/1508 (5,0 %)	120/1510 (7,9 %)	**RR 0,65** (0,48 til 0,88)	**3 færre per 100 patienter** (fra 4 til 1 færre)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	KRITISK
Alvorlig blødning, 6 måneders opfølgning												
7	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig[a]	Ingen	87/1907 (4,6 %)	68/1887 (3,6 %)	**RR 1,26** (0,85 til 1,88)	**1 mere per 100 patienter** (fra 1 færre til 3 flere)	⊕⊕⊕◯ MODERAT	KRITISK
Alvorlig blødning, 6 måneders opfølgning (kun data fra studier med lav risiko for bias)												
5	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig[a]	Ingen	70/1508 (4,6 %)	50/1510 (3,3 %)	**RR 1,46** (0,88 til 2,42)	**2 mere per 100 patienter** (fra 0 færre til 5 flere)	⊕⊕⊕◯ MODERAT	KRITISK
Mindre blødning (CRNMB), 6 måneders opfølgning												
5	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig[b]	Ingen	158/1508 (10,5 %)	96/1510 (6,4 %)	**RR 1,64** (1,25 til 2,15)	**4 flere per 100 patienter** (fra 2 til 7 flere)	⊕⊕⊕◯ MODERAT	VIGTIG
Mindre blødning (CRNMB), 6 måneders opfølgning (kun data fra studier med lav risiko for bias)							rct					
3	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig[b]	Ingen	141/1313 (10,7 %)	85/1313 (6,5 %)	**RR 1,74** (1,17 til 2,59)	**5 flere per 100 patienter** (fra 1 til 10 flere)	⊕⊕⊕◯ MODERAT	VIGTIG
Dødelighed (alle årsager), 6 måneders opfølgning												
7	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	442/1898 (23,3 %)	430/1881 (22,9 %)	**RR 1,02** (0,90 til 1,16)	**0 mere per 100 patienter** (fra 2 færre til 4 flere)	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	KRITISK

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	**Studie-design**	**Risiko for bias**	**Inkonsistens**	**Indirekthed**	**Unøjagtighed**	**Andre overvejelser**	**DOAK**	**LMH**	**Relativ (95 % CI)**	**Absolut (95 % CI)**	**Sikkerhed**	**Vigtighed**
Dødelighed (alle årsager), 6 måneders opfølgning (kun data fra studier med lav risiko for bias)												
5	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	356/1499 (23,7 %)	362/1504 (24,1 %)	**RR 0,99** (0,85 til 1,15)	**0 mere per 100 patienter** (fra 4 færre til 4 flere)	⨁⨁⨁⨁ HIGH	KRITISK
Kvalitet af den samlede evidens			MODERAT[c]									

a. Den mindste klinisk relevante forskel var i protokollen defineret som 3 %-point. Dermed indeholder konfidensintervallet resultater, som vil føre til forskellige kliniske beslutninger, og resultatet vurderes at være unøjagtigt.

b. Mindste klinisk relevante forskel var i protokollen defineret som 4 %-point. Dermed indeholder konfidensintervallet resultater, som vil føre til forskellige kliniske beslutninger, og resultatet vurderes at være unøjagtigt.

c. Kvaliteten af den samlede evidens defineres som den laveste kvalitet af evidensen for de kritiske effektmål.

Bilag 8: AMSTAR-vurdering

Domain/reference	Ueyama et al. 2021
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial Yes[a]
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes[b]
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	No

Domain/reference	Ueyama et al. 2021
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes
Comments	**One critical flaw with other non-critical weaknesses found and so considered Low**
Level of confidence in results of meta-analysis	**Low**

[a] The study characteristics (publication year, trial design, comparison regimen, maximum reported follow-up period, and studied outcomes), baseline patient characteristics (number of patients, age, cancer status, and cancer type), and outcome measures were extracted from each included trial; but there was no data for gender differences for the populations.

[b] RoB/ heterogeneity and inconsistency noted and discussed narratively though not included or divided within the meta-analyses/ network meta-analyses. Dong et al. undertook sub-group analyses where there was heterogeneity.

Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat
Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk