

Kommentarer til anvendelse af GRADE-metoden som grundlag for RADS's behandlingsvejledning for antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren

Den 7. september 2016

RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) har i juni 2016 offentliggjort en ny behandlingsvejledning for oral antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren (1). I vejledningen har RADS vurderet følgende lægemidler:

- VKA (Vitamin K-Antagonister): Warfarin
- NOAK præparater (NON-vitamin K Orale Antikoagulantia): Apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa), edoxaban (Lixiana) og rivaroxaban (Xarelto)

Medicinalvirksomheden Boehringer Ingelheim, der er producent af dabigatran, har anmodet KORA om at vurdere de metodemæssige aspekter relateret til anvendelsen af GRADE-metoden som en del af beslutningsgrundlaget for udarbejdelse af RADS's behandlingsvejledning.

Kort om GRADE-metoden

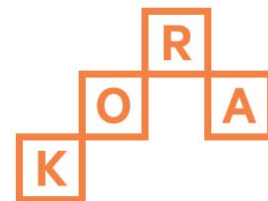
GRADE står for 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' og er en udbredt og internationalt anerkendt metode til at formulere kliniske anbefalinger baseret på vurderinger af evidens.

GRADE-metoden er udviklet af GRADE Working Group, som består af internationale eksperter inden for evidensbaseret medicin. GRADE-processen omfatter formulering af kliniske spørgsmål i såkaldt PICO-format (patient/intervention/comparator/outcome) og udvælgelse af effektmål (outcomes), identifikation af evidens ved systematisk litteratursøgning, generering af estimater for effektmål, vurdering af kvaliteten af evidensen for hvert effektmål, vurdering af den samlede evidens samt formulering af anbefaling (2). Anbefalingens retning (for/imod) og styrke (stærk/svag) baseres på vurderinger af balancen mellem skadelige og gavnlige virkninger, kvaliteten af evidensen, patienternes værdier og præferencer samt evt. overvejelser om ressourceforbrug (3).

RADS anvender GRADE-metoden som et af flere elementer ved udarbejdelse af behandlingsvejledninger. GRADE-metoden skal medvirke til at sikre, at ligeværdige lægemidler evidensbaseret indgår i behandlingsvejledningerne på lige fod, og at beslutningsgrundlaget er transparent (4).

Præmisser

KORAs vurdering omfatter alene metodemæssige aspekter relateret til anvendelsen af GRADE-metoden og er baseret på oplysninger fra RADS's baggrundsnotat for oral



antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren (5). RADS kan lægge andre forhold end GRADE til grund for sine anbefalinger. KORA har ikke haft til opgave at tjekke litteraturgennemgang, vurderinger af kvaliteten af evidensen eller andre faktuelle oplysninger i baggrundsnotatet.

KORAs vurdering baserer sig på GRADE-metoden, som den er defineret af GRADE Working Group. Nogle institutioner anvender modificerede versioner af GRADE-metoden. Det fremgår af rammenotatet om anvendelse af GRADE i RADS, at RADS inddrager både patienternes og lægernes værdier og præferencer i forhold til forskellige lægemiddelalternativers fordele og ulemper (4). Ifølge GRADE-metoden, som den er defineret af GRADE Working Group, er det kun patienternes værdier og præferencer, der inddrages udover panelets vurderinger af evidensgrundlaget og evt. overvejelser om ressourceforbrug (3).

Vurdering af de metodemæssige aspekter vedr. anvendelsen af GRADE

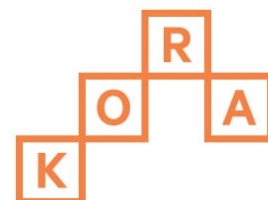
GRADE-metoden indebærer, at anbefalinger formuleres som svar på opstillede PICO-spørgsmål, herunder at gavnlige og skadelige virkninger vurderes ud fra på forhånd udvalgte effektmål (outcomes) (6). I henhold til GRADE-metoden skal anbefalinger primært basere sig på de effektmål, der er udvalgt som kritiske.

RADS har stillet følgende kliniske spørgsmål som grundlag for den nye behandlingsvejledning (5):

1. Er der klinisk relevante forskelle på effekt og bivirkninger for warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban og rivaroxaban til patienter med atrieflimren i antikoagulationsbehandling?
 - a. Population: Patienter med non-valvulær atrieflimren
 - b. Interventioner: Warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban og rivaroxaban
 - c. Komparatorer: Interventionerne sammenlignes
 - d. Outcome: Mortalitet (kritisk), total apopleksi og systemisk tromboemboli (kritisk), intrakraniell blødning (kritisk) gastrointestinal blødning (vigtig) og større blødning (vigtig)
2. Er der øvrige hensyn, som bør påvirke lægemiddelvalget?

Spørgsmål 1 er formuleret i PICO-format og således i overensstemmelse med GRADE-metoden (7). Det vil sige, at spørgsmålet specificerer patientgruppen, hvilke behandlinger der sammenlignes, og hvilke effektmål (outcomes) der anvendes til at vurdere gavnlige og skadelige virkninger, herunder hvilke effektmål der er henholdsvis kritiske og vigtige. Spørgsmål 2 er ikke formuleret i PICO-format, hvilket ikke er i overensstemmelse med GRADE-metoden. I det følgende fokuseres der på anvendelsen af GRADE-metoden i relation til besvarelse af spørgsmål 1.

RADS har valgt at tage udgangspunkt i primære studier, der sammenligner NOAK præparater (apixaban, dabigatran, edoxaban og rivaroxaban) med warfarin og foretaget vurdering på grundlag af standarddoser (apixaban 5 mg, dabigatran 150 mg, edoxaban 60 mg og rivaroxaban 20 mg) (5). RADS har inkluderet fire randomiserede



kontrollerede studier. Gennemgang af evidensen viser, at dabigatran har mindst lige så stor effekt som de øvrige NOAK præparater på de tre kritiske effektmål sammenlignet med warfarin, herunder muligvis størst effekt i forhold til at reducere risiko for apopleksi (5). Forekomsten af gastrointestinal blødning (vigtigt effektmål) er større for dabigatran, rivaroxaban og edoxaban sammenlignet med warfarin, mens forskellen mellem apixaban og warfarin ikke er statistisk signifikant. Forskelle i forekomsten af større blødning (vigtigt effektmål) er ikke rapporteret. RADS vurderer, at kvaliteten af evidensen for dabigatran er højere end for rivaroxaban og på niveau med kvaliteten af evidensen for apixaban, mens kvaliteten af evidensen for endoxaban vurderes højere end for de øvrige NOAK præparater (5).

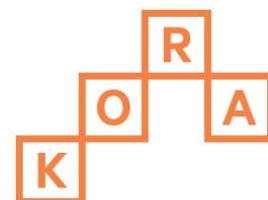
Som grundlag for RADS's behandlingsvejledning inddrages også følgende forhold, jf. RADS's baggrundsnotat side 12 (5):

- Dabigatran er karakteriseret ved høj renal udskillelsesgrad (udskillelse gennem nyrerne), hvilket øger risikoen for utilsigtede hændelser på baggrund af ikke-erkendte ændringer i nyrefunktionen over tid.
- Dabigatran er karakteriseret ved en øget forekomst af interaktioner med andre kardiologiske lægemidler.
- Dabigatran leveres primært i blisterpakninger, hvilket mindsker muligheden for dosisdispensering.
- Dabigatran er forbundet med øget forekomst af gastrointestinale gener i form af dyspepsi og gastrointestinal blødning.

Begrundelsen for anbefalingen imod dabigatran baserer sig i meget begrænset omfang på evidensgennemgangen, da alene gastrointestinal blødning på forhånd er defineret som effektmål. Selvom der kan være forskel i definitionerne af gastrointestinal blødning og populationerne i de inkluderede studier, ses der umiddelbart i analysen en statistisk signifikant øget forekomst af gastrointestinal blødning for både dabigatran (HR 1,50 ved en dosis på 150 mg, 95% CI: 1,19-1,89) og edoxaban (HR 1,23 ved en dosis på 60 mg, 95% CI: 1,02-1,50) samt rivaroxaban (HR 1,60, 95% CI: 1,29-1,98), mens forskellen mellem apixaban og warfarin (HR 0,89, 95% CI: 0,70-1,14) ikke er statistisk signifikant.

Der er mulighed for – inden for GRADE-metodens rammer – at inddrage forhold vedr. patientpræferencer og ressourceforbrug, som ikke er afspejlet i gennemgangen af evidens (3). KORA kan ikke vurdere, i hvilket omfang de anførte punkter ovenfor relaterer sig til patientpræferencer og/eller ressourceforbrug. Endvidere angiver RADS, at både patienternes og lægernes værdier og præferencer inddrages i forhold til forskellige lægemiddelalternativs fordele og ulemper i den samlede vurdering.

Inklusionen af fx lægernes værdier og præferencer i grundlaget for fagudvalgets vurdering gør, at anbefalingernes transparens udfordres. I henhold til GRADE-metoden bør forhold, der lægges afgørende vægt på ved formuleringen af en anbefaling, så vidt muligt indgå som effektmål for at sikre, at grundlaget for anbefalingen er transparent, herunder at lægemidler vurderes på lige fod (7). I dette tilfælde kunne man fx have inddraget relevante utilsigtede hændelser og dyspeptiske gener som effektmål, og derved kunne transparensen i beslutningen have været øget.



Litteratur

- (1) RADS, Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning for oral antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren. Juni 2016; Available at: <http://www.regioner.dk/media/2070/behandlingsvejl-oral-antikoagulationsbehandling-ved-non-valvulaer-atrieflimren.pdf>. Accessed August, 2016.
- (2) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 Apr;64(4):383-394.
- (3) Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013 Jul;66(7):726-735.
- (4) RADS, Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Anvendelse af GRADE i RADS Fagudvalg. April 2012; Available at: http://www.regioner.dk/media/2835/grade-ramm-158558_1.pdf. Accessed August, 2016.
- (5) RADS, Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for oral antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren. 8. juni 2016; Available at: <http://www.regioner.dk/media/3416/bgn-incl-bilagssamling-atrieflimmer-juni-2016.pdf>. Accessed August, 2016.
- (6) Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013 Jul;66(7):719-725.
- (7) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011 Apr;64(4):395-400.