

Medicinrådets vurdering vedr. berotralstat til forebyggende behandling af arveligt angioødem



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. januar 2022
-------------------------	-----------------

Dokumentnummer	133094
-----------------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Arveligt angioødem.....	6
3.2	Berotrastat	7
3.3	Nuværende behandling	7
4.	Metode.....	8
5.	Resultater	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	13
5.1.3	Evidensens kvalitet	14
5.1.4	Effektestimater og kategorier	14
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	23
6.	Andre overvejelser	24
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	25
8.	Referencer	26
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	28
10.	Versionslog	29
11.	Bilag.....	30
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	30
	Bilag 2: GRADE.....	34

©Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2022



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af berotralstat, sammenlignet med lanadelumab til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem, ikke kan kategoriseres på det nuværende datagrundlag.

Medicinrådet vurderer, at berotralstat er et dårligere behandlingsalternativ end lanadelumab, fordi det samlet set vurderes mindre effektivt til at forebygge angioødemanfald og har lavere effekt på helbredsrelateret livskvalitet.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

AE-QoL:	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>EuroQol five dimension scale</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAE:	Arveligt angioødem (<i>hereditary angioedema</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af berotralstat til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra BioCryst Ireland Limited. Medicinrådet modtog ansøgningen den 13. september 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har berotralstat sammenlignet med lanadelumab som forebyggende behandling for patienter med arveligt angioødem?

3.1 Arveligt angioødem

Arveligt angioødem (HAE) er en sjælden, arvelig tilstand præget af uforudsigelige anfald af hævelser i hud og slimhinde, kaldet angioødem. HAE debuterer oftest i de første teenageår, men for nogle allerede i barndommen. Hævelserne er meget smertefulde og funktionsbegrænsende og rammer forskellige steder på kroppen. Oftest rammes ekstremiteterne, ansigtet, kønsorganerne, mave-tarm-kanalen og de øvre luftveje. Anfald, der rammer mave-tarm-kanalen, kan medføre voldsomme smerter, opkast og diarré. Et anfald kan vare op til 7 dage (gennemsnitlig 3 dage) uden behandling.

HAE kan potentielt være livstruende, hvis hævelserne f.eks. rammer de øvre luftveje, hvor et larynxødem (hævelse omkring strubehovedet og stemmelæberne) kan forårsage luftvejsobstruktion [1]. Efter tilkomsten af de nuværende behandlingsmuligheder er mortaliteten faldet drastisk, og i dag forekommer der stort set ikke dødsfald i Danmark som følge af HAE.

HAE skyldes en genetisk defekt i det blodbaserede protein C1-esteraseinhibitor, hvilket resulterer i mangelfuld eller dysfunktionel C1-esteraseinhibitorfunktion. Der findes flere typer af HAE. Hyppigst forekommer type I og type II. Type I HAE er karakteriseret ved lav produktion af normal C1-esteraseinhibitor. Op til 90 % af patienterne har type I HAE. De resterende ca. 10 % har type II HAE, som er karakteriseret ved normal produktion, men manglende funktionalitet af C1-esteraseinhibitorproteinet. Ved begge typer af HAE kan mangel eller dysfunktionalitet af C1-esteraseinhibitorproteinet medføre en kædereaktion, der får de små blodkar til at lække væske ud i det tilstødende væv. Dette er årsagen til, at et ødem opstår [2].

Den nøjagtige forekomst af HAE er ukendt, men det anslås, at HAE påvirker ca. 1 ud af 10.000-50.000 personer verden over [1,2]. Aktuelt er der i Danmark registreret 110 patienter, som jævnligt kontrolleres på det Nationale Kompetencecenter for HAE på Odense Universitetshospital. En opgørelse fra 2014 viste, at anfaldsfrekvensen varierede fra asymptomatiske patienter/ 1 anfald om året og op til 84 anfald om året. Den gennemsnitlige frekvens lå på 17 anfald om året [3].



Den uforudsigelige og potentielt livstruende sygdom påvirker patienternes livskvalitet. Selv mellem anfald, hvor patienterne ellers er symptomfri, oplever mange patienter stadig angst og begrænsninger i de daglige aktiviteter [4]. Mønstret i anfaldene og sværhedsgraden heraf er for den enkelte patient uforudsigeligt. Sygdomsbyrden mellem anfaldene fylder således rigtig meget for HAE-patienterne. Hvornår kommer det næste anfald, hvor er jeg, har jeg anfaldsmedicin i nærheden, og er jeg overhovedet i stand til at administrere medicinen selv? At leve med HAE har derfor stor betydning for livskvaliteten med risiko for personlige omkostninger i forhold til familie- og arbejdsliv. Netop på grund af den store sygdomsbyrde, er det ønskeligt for HAE-patienter, at fremtidige HAE-behandlinger ikke blot holder anfaldshyppigheden nede, men at behandlingen sigter mod at gøre HAE-patienter anfaldsfrie.

3.2 Berotralstat

Berotralstat (Orladeyo) er et oralt lægemiddel, som hæmmer det aktive plasmakallikreins proteolytiske aktivitet og herved mindsker risikoen for angioødemanfald. Hos patienter med HAE-type I og II er den normale regulering af kallikreinaktiviteten nedsat. Dette fører til en ukontrolleret stigning i plasmakallikreinaktiviteten, som, gennem en frigivelse af bradykinin, resulterer i HAE-anfald [5].

Indikationen for berotralstat (Orladeyo) er rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem hos voksne og unge fra 12 år. Patienten indtager lægemidlet oralt én gang daglig. En kapsel indeholder 150 mg berotralstat. Lægemidlet betragtes som et *orphan drug*. Berotralstat vil blive givet kontinuerligt gennem flere år. Behovet for forebyggende behandling vurderes løbende, da patienternes sygdomsaktivitet varierer over tid [5].

3.3 Nuværende behandling

Behandlingsmål for HAE-type I og II er at minimere anfaldshyppigheden og/eller anfaldenes sværhedsgrad. Behandlingen af HAE er opdelt i behandling af akutte anfald og forebyggende behandling.

Den forebyggende behandling iværksættes i henhold til den gældende internationale guideline fra World Allergy Organization og European Academy Allergy and Clinical Immunology fra 2017 [6]. Jævnfør denne guideline eksisterer der ikke faste kriterier for, hvilke patienter der tilbydes forebyggende behandling. Behovet for forebyggende behandling vurderes under hensyntagen til patientens sygdomsaktivitet, anfaldsfrekvens/sværhedsgrad/lokation, livskvalitet og eventuelt manglende sygdomskontrol ved behandling af akutte anfald. Da alle disse faktorer varierer over tid, bliver behovet for forebyggende behandling vurderet ved hvert kontrolbesøg. Patientens præferencer er også en væsentlig faktor, f.eks. i forhold til administrationsvej.

Til forebyggende behandling bliver to behandlingsprincipper anvendt i Danmark. Det ene princip består i substitution af manglende funktionelt C1-esteraseinhibitor ved et af de to produkter Berinert® eller Cinryze®. Cinryze® administreres intravenøst og oftest hver 3.-4. dag. For Berinert® findes både en intravenøs og en subkutan formulering, hvoraf



sidstnævnte blev anbefalet af Medicinrådet til forebyggende behandling den 24. august 2021. Anbefalingen gælder hos patienter med væsentlig nedsat livskvalitet, der som udgangspunkt har minimum fire anfald om måneden.

Det andet behandlingsprincip består i at hæmme det aktive plasmakallikreins proteolytiske aktivitet, hvorved risikoen for angioødemanfald mindskes. Her anvendes lanadelumab (Takhzyro®), som er et humant monoklonalt antistof. Lanadelumab er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af HAE hos patienter på ≥ 12 år og er anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet hos patienter med minimum fire anfald om måneden. Den anbefalede dosis er 300 mg subkutant hver 2. uge [7].

De fleste patienter administrerer selv deres forebyggende behandling (eventuelt med hjælp fra pårørende). Patienter, der ikke selv behersker teknikken (i.v./s.c.), behandles på lokalt sygehus. Ud af de ca. 110 danske patienter med HAE anslår fagudvalget, at ca. 30-40 patienter får forebyggende behandling, hvoraf hovedparten er i behandling med lanadelumab.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af berotralstat til forebyggende behandling af arveligt angioødem beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 3 fuldtekstartikler, som rapporterer data fra 3 kliniske studier. Herudover er der efter ansøgers litteratursøgning publiceret opfølgende data for lanadelumab i form af et *open-label extension*-studie (HELP OLE; NCT02741596) samt 24 måneders opfølgning fra APEX-2.



Table 1 - Overview of studies used in the Medicinrådets evaluation

Publikationer	Klinisk forsøg	Intervention	Kompara-tor	Population	Behandlings-tid
Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [8] NCT03485911	APeX-2	Berotralstat 110 mg eller 150 mg én gang dagligt	Placebo	Patienter ≥ 12 år med HAE-type I og II.	24 uger
Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2) [9] Poster presented at the July 2021 EACCI conference by Kiani et al. [10] NCT03485911	APEX-2 part 2 (extension af APeX-2) APEX-2 part 3 (yderligere extension af APeX-2)	Berotralstat 110 mg eller 150 mg én gang dagligt	-	Patienter ≥ 12 år med HAE-type I og II.	24 uger (sammenlagt med APeX-2 er total opfølgningstid 48 uger) 96 uger
Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial [11] NCT03873116	APeX-J	Berotralstat 110 mg eller 150 mg én gang dagligt	Placebo	Patienter ≥ 12 år med HAE-type I og II.	24 uger
Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks A Randomized Clinical Trial [12] NCT02586805	HELP-03	Lanadelumab 150 mg Q4W, 300 mg Q4W eller 300 mg Q2W	Placebo	Patienter ≥ 12 år med HAE-type I og II.	26 uger



Publikationer	Klinisk forsøg	Intervention	Kompara-tor	Population	Behandlings-tid
Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study [13]	HELP OLE	Lanadeluma b 300 mg Q2W	-	Patienter ≥ 12 år med HAE-type I og II.	33 måneder
NCT02741596					

APeX-2 er et internationalt, multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Studiet er et parallelgruppestudie, der inkluderede 121 patienter med HAE-type I eller II fra Europa (≥ 18 år) eller USA og Canada (≥ 12 år). Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til berotralstat p.o. 110 mg (n = 41), berotralstat p.o. 150 mg (n = 40) eller placebo (n = 39) én gang dagligt. Randomiseringen blev stratificeret ift. anfaldsfrekvensen ved baseline (≥ 2 vs. < 2 anfald per måned).

Baseline anfaldsraten blev bestemt i en såkaldt run-in periode på op til 70 dage. Patienter, som indenfor denne periode oplevede 2 eller flere HAE-anfald (bekræftet af en investigator), som var behandlingskrævende eller forårsagede funktionsnedsættelse indenfor de første 56 dage af run-in perioden, blev inkluderet.

Studiets primære effektmål var anfaldsfrekvens. Studiets sekundære effektmål var bl.a. livskvalitet (AE-QoL), antal og andel af dage patienterne oplevede HAE-symptomer, andel af patienter med respons (defineret som ≥ 50 % reduktion i antallet af anfald sammenlignet med placebo) og uønskede hændelser.

APeX-J er et dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Studiet er et parallelgruppestudie udført i Japan, der inkluderede 19 patienter på 12 år eller derover med HAE-type I eller II. Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til berotralstat p.o. 110 mg (n = 6), berotralstat p.o. 150 mg (n = 7) eller placebo (n = 6) én gang dagligt. Randomiseringen blev stratificeret ift. baseline anfaldsfrekvens (≥ 2 vs. < 2 anfald per måned). Baseline anfaldsfrekvensen blev bestemt i en run-in periode på op til 56 dage, og patienter med 2 eller flere anfald (bekræftet af investigator) kunne indgå i studiet.

Studiets primære effektmål var anfaldsfrekvens. Studiets sekundære effektmål var bl.a. antal og andel af dage patienterne oplevede HAE-symptomer, livskvalitet (AE-QoL), andel af patienter med respons (defineret som ≥ 50 % reduktion i antallet af anfald sammenlignet med placebo) og uønskede hændelser.

HELP-03 er et internationalt, multicenter, dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret fase 3-studie. Studiet er et parallelgruppestudie, der inkluderer 125 patienter på 12 år eller derover med HAE-type I eller II. Patienterne blev randomiseret 2:1 til lanadelumab-behandling (n = 84) eller placebo (n = 41). Patienter i lanadelumab-armen blev randomiseret yderligere 1:1:1 til ét af følgende tre dosisregimer: 150 mg s.c. hver 4. uge (n = 29), 300 mg s.c. hver 4. uge (n = 29) eller 300 mg s.c. hver 2. uge (n = 27).



Randomiseringen blev stratificeret ift. baseline anfaldsfrekvens ($1 < 2$, $2 < 3$ og ≥ 3 anfald per måned). Baseline anfaldsfrekvensen blev bestemt i en *run-in* periode på 4 uger, patienter med 1 eller flere anfald kunne indgå i studiet. Patienter, som ikke oplevede anfald indenfor de 4 uger, kunne få run-in perioden forlænget med yderligere 4 uger, indenfor hvilke de skulle have 2 eller flere anfald for at kunne indgå i studiet.

Det primære effektmål var anfaldsfrekvens. De sekundære effektmål var bl.a. antal anfald, der krævede akut behandling, andel af symptomfri dage og livskvalitet (AE-QoL).

Det vurderes, at de tre studier indsendt af ansøger kan anvendes til at vurdere korttidseffekten af berotralstat vs. lanadelumab.

For at vurdere den langvarige kliniske effekt og sikkerhed af berotralstat og lanadelumab til forebyggende behandling af HAE har Medicinrådet i tillæg til disse studier valgt at inkludere to *open-label extension*-studier (APeX-2 part 2 og 3 samt HELP OLE):

APeX-2 part 2 og 3 er *open-label extension*-studier til APeX-2-studiet, som forventes afsluttet i 2023 [9]. APeX-2 part 2 og 3 er designet til primært at vurdere sikkerhed af berotralstat ved langvarig forebyggende behandling. Patienterne behandles med enten 110 mg eller 150 mg berotralstat, og første analyse er baseret på 48 ugers opfølgning, hvoraf de første 24 ugers data stammer fra APeX-2-studiet. APeX-2 part 2 og 3 inddrages i den samlede konklusion med henblik på at belyse sikkerhed samt den vedvarende effekt udover opfølgningstiden i de randomiserede studier.

HELP OLE: For lanadelumab vurderes effekt og sikkerhed af den langvarige forebyggende behandling i et *open-label extension*-studie (HELP OLE), som løber over 33 måneder [13]. Extensionstudiet inddrages i den samlede konklusion med henblik på at belyse den vedvarende effekt udover opfølgningstiden i det randomiserede studie.

Baseline karakteristika

Udvalgte baselinekarakteristika for de relevante behandlingsarme i studierne APeX-2, APeX-J og HELP er vist i Tabel 2.



Tabel 2 – Udvalgte baselinekarakteristika for de behandlingsarme i APeX-2, APeX-J og HELP, som anvendes i vurderingen

	APeX-2 [8]		ApeX-J [11]		HELP [12]		
	Berotrastat 150 mg QD (n = 40)	Placebo (n = 40)	Berotrastat 150 mg QD (n = 7)	Placebo (n = 6)	Lanadelumab 300 mg Q2W (n = 27)	Placebo (n = 41)	
Alder (år),	40 (14)	44,5 (14,1)	37 (9)	42 (14)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)	
Kvinder, n (%)	23 (58)	27 (68)	6 (86)	5 (83)	15 (55,6)	34 (82,9)	
Etnicitet, n (%)	Kaukasisk	38 (95)	37 (93)	N/A	N/A	26 (96,3)	39 (95,1)
	Asiatisk	N/A	N/A	6 (86)	6 (100)	0	0
Vægt (Kg)	87,6 (20,4)	84,9 (21,4)	57 (10)	73 (16)	N/A	N/A	
BMI (kg/m ²)	30,4 (6,7)	29,3 (6,8)	22 (5)	29 (6)	31,0 (7,8)	27,5 (7,7)	
Anfaldsfrekvens per måned i run-in perioden	3,06 (1,56)	2,91 (1,12)	2,0 (1,1)	2,5 (1,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)	
Anfaldsfrekvens kategori er ved baseline (anfald per måned), n (%)	≥ 2	30 (75)	27 (68)	4 (57)	3 (50)	20*	29*
	< 2	10 (25)	12 (30)	3 (43)	3 (50)	7 (25,9)	12 (29,3)

Alle værdier er opgivet i mean (SD), medmindre andet er angivet, QD = Én gang dagligt, Q2W = Hver 2. uge, *Kategori 2 - < 3 + ≥ 3.

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika i APeX-2 og HELP er sammenlignelige, fraset at flere kvinder er inkluderet i HELP placebo-armen end i de øvrige arme. For APeX-J ses, at studiet hovedsageligt inkluderede asiatiske patienter, at der deltog en overvægt af kvinder, at vægten/BMI i interventionsgruppen var lavere end i de øvrige studiearme, ligesom anfaldsfrekvensen i run-in var lavere i begge arme i forhold til de øvrige.

Baseret på fagudvalgets erfaringer med andre lægemidler end berotrastat til behandling af HAE er der ikke grund til at tro, at behandlingseffekten er forskellig mellem kvinder og mænd. Imidlertid er det uklart, om køn har betydning for behandlingseffekten af berotrastat (se afsnit 5.1.4 "Anfaldsfrekvens"). Fagudvalget bemærker også, at i APEX-2



er en stor andel af patienterne blevet behandlet med androgener, inden de deltog i studiet (150 mg: n = 21 (53 %), placebo: n = 25 (63 %)). Til sammenligning er det uklart, hvor stor en andel patienter i HELP som blev behandlet med androgener før studiestart (dog maksimum 10,7 %). Det er velkendt, at ophør med behandling med androgener kan føre til øget anfaldsfrekvens i tiden umiddelbart efter ophør. Det er uvist, om dette har indflydelse på anfaldsfrekvensen i studiet og forventes i så fald at forekomme i alle behandlingsarme.

De øvrige observerede forskelle forventes ikke at have nogen klinisk betydning, og det bemærkes, at patientgrundlaget i APEX-J kun er n = 13 sammenlignet med APEX-2 n = 80. Fagudvalget har samlet vurderet, at studierne er tilstrækkeligt ens og kan danne grundlag for en sammenlignende kvantitativ analyse.

Fagudvalget vurderer, at patienterne i de kliniske forsøg er tilstrækkeligt repræsentative for den danske patientpopulation.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt en indirekte sammenlignende analyse baseret på data fra følgende studier:

- APeX-2+APeX-J vs. HELP (hvor data for berotralstat er samlet via meta-analyse)

Derudover har ansøger udført en sensitivitetsanalyse, hvor data fra APeX-J er ekskluderet. Analysen inkluderer de samme effektmål som hovedanalysen, og adskiller sig kun ved at ekskludere APEX-J, som kun inkluderer japanske patienter:

- APeX-2 vs. HELP

De indirekte sammenligninger blev baseret på Buchers indirekte analyser med placebo som den fælles komparator. Opfølgningstiden for berotralstat var 24 uger og for lanadelumab 26 uger. Fagudvalget har valgt at tage udgangspunkt i den sammenlignende analyse, som bygger på data for berotralstat fra både APEX-J og APEX-2 ud fra de betragtninger, at etnicitet ikke forventes at have indflydelse på effekt og bivirkninger, og at der herved indgår det størst mulige placebo-kontrollerede datamateriale i vurderingen. Dernæst er design og effektmål ens i studierne.

I Medicinrådets protokol for vurdering af berotralstat [14] efterspurgte Medicinrådet en gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved berotralstat og lanadelumab. Det har ikke været muligt for ansøger at levere dette, da data opgøres forskelligt. I stedet har ansøger leveret følgende data:

- Antallet af patienter med mindst et larynx-anfald under behandling med berotralstat/lanadelumab.
- Relativ reduktion i raten af moderate/svære HAE-anfald per måned.



Fagudvalget vurderer, at alvorligheden af gennembrudsanfaldende bliver tilfredsstillende belyst ved brug af disse data.

Derudover bemærker fagudvalget, at datagrundlaget for vurderingen af berotralstat overfor lanadelumab er yderst spinkelt (APeX-2: n = 80, APeX-J: n = 13, HELP: n = 86). Det er noteret, at registreringen af HAE-anfald varierer imellem studierne, idet APeX-2 og APeX-J anvender en tidsramme på 48 timer fra starten af et anfald, hvor indenfor et nyt anfald ikke kan registreres, mens HELP anvender en tidsramme på 24 timer. Om det har betydning for effektestimaterne, er uklart. Ligeledes anvendes forskellig metodik til at indsamle information om HAE-anfald. I APeX-2 og APeX-J blev patienterne hver dag mindet om at notere symptomer på anfald i en elektronisk dagbog, mens det i HELP var op til patienten selv at informere om anfald indenfor 72 timer fra anfaldets start. Det er også uklart, om dette i praksis har betydning for effektestimaterne.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at de tilgængelige data kan anvendes i vurderingen af berotralstat.

5.1.3 Evidensens kvalitet

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 2).

I vurderingen er der nedgraderet for risiko for bias, da der er forskelle i baselinekarakteristika, som muligvis har betydning for effekt. Ligeledes er det muligt, at patienter og personale kan ræsonnere sig frem til patientens behandling baseret på anfaldsmønstret (bilag 1). Der er nedgraderet for inkonsistens, da vurderingen baseres på to studier for berotralstat med meget få patienter samt ét studie for lanadelumab, som også inkluderer meget få patienter. Desuden er der nedgraderet for unøjagtighed, da kravet om optimal information size ikke er overholdt, og da konfidensintervallerne for estimerne er meget brede, hvilket resulterer i, at grænserne for klinisk beslutningstagen krydses.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I Tabel 3 herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle for sammenligningen af berotralstat (APeX-2 + APeX-J) og lanadelumab (HELP), som anvendes i Medicinrådets vurdering af klinisk spørgsmål 1.



Tabel 3 - Resultater for klinisk spørgsmål 1: Sammenligning APeX-2, APeX-J (berotralstat (24 ugers opfølgning)) og HELP (lanadelumab (26 ugers opfølgning))

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Anfaldsfrihed	Andel af patienter, som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (anfaldsfrihed) fra baseline (10 %-point)	Kritisk		Kan ikke kategoriseres		Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring fra baseline målt med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL) (6 point)	Kritisk	MD: -9,13 [-22,92; 4,66]	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, som oplever en forbedring på 6 point fra baseline (Anvendes til bestemmelse af den relative effektforskel. Der er derfor ikke fastsat en MKRF)					Kan ikke kategoriseres	
Anfaldsfrekvens	Gennemsnitlig procentvis reduktion i antallet af HAE-anfald pr. måned (15 %-point)	Vigtig	Δ% RaR: -41,4 %-point [-94,2; -14,6]	Negativ merværdi	RaR: 4,18 [2,12; 8,25]	Negativ merværdi	Negativ merværdi
	Gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembruds-anfald) ved de to behandlinger [†]						
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger (10 %-point)	Vigtig	ARR: -0,1 %-point [-1,7; 61,0]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,94 [0,03; 35,17]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofil						
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

ARR = absolut risk reduktion, CI = konfidensinterval, MD = mean difference, RaR = rate ratio, RR = relativ risiko, Δ% RaR = forskel i procentvis rate reduktion.



Anfaldsfrihed

Som beskrevet i protokollen er effektmålet anfaldsfrihed kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det at opnå anfaldsfrihed vil fjerne den uforudsigelighed, som patienterne lever med, herunder også frygten for larynxødem. Anfaldsfrihed har derfor stor betydning for patienternes livskvalitet.

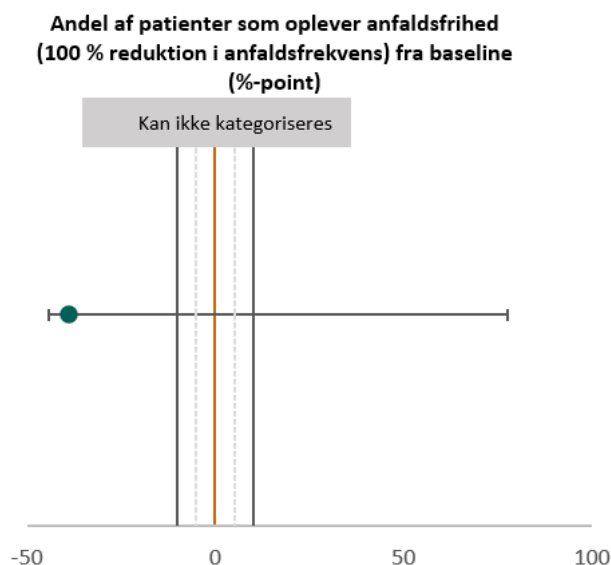
Tabel 4 viser resultater pr. studie for effektmålet anfaldsfrihed. Disse resultater er grundlaget for den indirekte sammenlignende analyse mellem berotralstat og lanadelumab.

Tabel 4 - Andel af patienter, som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (anfaldsfrihed) fra baseline (%)

Berotralstat				Lanadelumab	
APeX-2 [8]		APeX-J [11]		HELP [12]	
Berotralstat 150 mg QD (n = 40)	Placebo (n = 40)	Berotralstat 150 mg QD (n = 7)	Placebo (n = 6)	Lanadelumab 300 mg Q2W (n = 27)	Placebo (n = 41)
				12/27 (44,4)	1/41 (2,4)

Ansøgers indirekte analyse viser, at mens 44,4 % af patienterne behandlet med lanadelumab bliver anfaldsfri, er den tilsvarende andel 5,8 % for berotralstat (beregnet baseret på [redacted]), hvilket tilsvarende en absolut risikoreduktion på [redacted]. Det vil sige, at [redacted] færre opnår anfaldsfrihed ved behandling med berotralstat sammenlignet med lanadelumab. Konfidensintervallet for dette estimat er meget bredt, hvilket betyder, at estimatet er usikkert. Derfor kan den foreløbige værdi af berotralstat vedr. anfaldsfrihed ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i Figur 1 nedenfor.



Figur 1 - Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for patienter, som oplever anfaldsfrihed (en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens) fra baseline. De optrukne linjer



indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Punktestimatet for det relative effektestimat [redacted] indikerer ligeledes, at lanadelumab er mere effektivt end berotralstat, men da konfidensintervallet krydser 1 og desuden er meget bredt, er dette ikke konklusivt. Det er således ikke muligt at kategorisere berotralstat i henhold til Medicinrådets metoder vedr. anfaldsfrihed.

Fagudvalget vurderer, at berotralstat aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. anfaldsfrihed, da de komparative estimater ikke tillader dette (for stor usikkerhed). Punktestimatet indikerer, at berotralstat er mindre effektivt, i forhold til hvor stor en andel patienter, som opnår anfaldsfrihed.

Helbredsrelateret livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi HAE under anfald såvel som mellem anfald påvirker patientens livskvalitet. Vurderingen bliver baseret på den samlede score målt med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL), og en forskel på 6 point vurderes at være klinisk betydende [15]. Effektmålet ønskes både opgjort som 1) ændring fra baseline målt til *end of study* med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL), og 2) andel af patienter, som oplever en forbedring på 6 point fra baseline.

Ændring fra baseline målt på AE-QoL

Tabel 5 viser resultater pr. studie for AE-QoL-ændring fra baseline til *end of study**, hvor en negativ værdi er udtryk for forbedret livskvalitet. Disse resultater er grundlaget for den indirekte sammenlignende analyse mellem berotralstat og lanadelumab.

Tabel 5 - Ændring fra baseline til *end of study målt med AE-QoL**

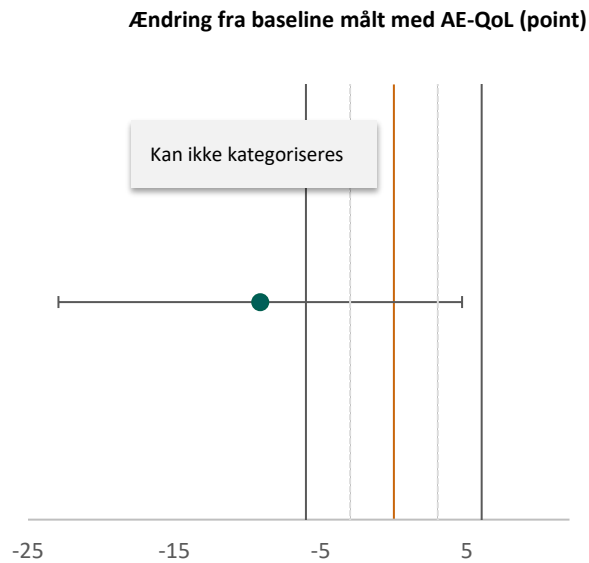
Berotralstat		Berotralstat		Lanadelumab	
APeX-2 [8]		APeX-J [11]		HELP [12]	
Berotralstat 150 mg QD (n = 40) LSM (SE)	Placebo (n = 40) LSM (SE)	Berotralstat 150 mg QD (n = 7) LSM (SE)	Placebo (n = 6) LSM (SE)	Lanadelumab 300 mg Q2W (n = 27) LSM (CI)	Placebo (n = 41) LSM (CI)
-14,59 (2,59)	-9,69 (2,64)	-15,82 (6,42)	3,18 (6,83)	-21,29 (-28,21; -14,37)	-4,72 (-10,46; 1,02)

*Behandlingsvarighed i APEX-2 og APEX-J er 24 uger. Behandlingsvarighed i HELP er 26 uger.

På baggrund af den indirekte analyse mellem berotralstat og lanadelumab er der beregnet en absolut mean difference på -9,13 point [-22,92; 4,66]. Det vil sige, at patienterne i behandling med lanadelumab i gennemsnit oplevede en forbedret livskvalitet målt med AE-QoL sammenlignet med berotralstat. Punktestimatet afspejler en klinisk relevant forskel, idet den overstiger 6 point. Dog er konfidensintervallet meget bredt, hvilket betyder, at estimatet er usikkert. Derfor kan den foreløbige værdi af berotralstat vedr. ændring i AE-QoL fra baseline ikke kategoriseres.



Den absolutte forskel er afbildet i Figur 2 nedenfor:



Figur 2 - Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel i ændringer fra baseline målt på AE-QoL. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Andel af patienter, som oplever en forbedring på 6 point fra baseline

Denne opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er medtaget i vurderingen, da Medicinrådet ønsker et estimat for den relative effektforskel mellem berotralstat og lanadelumab, og der er derfor ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel.

Tabel 6 viser resultater pr. studie for andel af patienter, som oplever en forbedring på 6 point fra baseline på et hvilket som helst tidspunkt i studiets forløb. Disse resultater er grundlaget for den indirekte sammenlignende analyse mellem berotralstat og lanadelumab.

Tabel 6 - Andel af patienter, som oplever en forbedring på 6 point fra baseline (%)

Berotralstat				Lanadelumab	
APeX-2 [8]		APeX-J [11]		HELP [12]	
Berotralstat 150 mg QD (n = 40)	Placebo (n = 40)	Berotralstat 150 mg QD (n = 7)	Placebo (n = 6)	Lanadelumab 300 mg Q2W (n = 27)	Placebo (n = 41)
██████████	██████████	██████████	██████████	21/26 (80,77)	14/38 (36,84)

Ansøgers analyse viser, at den relative risiko for at opnå en 6-points forbedring i AE-QoL score er RR ██████████ ved sammenligning af berotralstat med lanadelumab. Det bemærkes, at der er stort placeborespons i APEX-2. Punktestimatet for den relative risiko indikerer, at sandsynligheden for en klinisk relevant forbedring (ændring på 6



point) er halvt så stor i berotralstatgruppen. Dog er konfidensintervallet bredt, og estimatet er behæftet med usikkerhed, hvorfor værdien ikke kan kategoriseres.

Samlet set vurderer fagudvalget, at den samlede værdi af berotralstat vedr. helbredsrelateret livskvalitet formelt set ikke kan kategoriseres, da der er for stor usikkerhed forbundet med de komparative estimater. Det nuværende datagrundlag indikerer, at behandling med berotralstat er forbundet med ringere helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med lanadelumab.

Anfaldsfrekvens

Som beskrevet i protokollen er effektmålet anfaldsfrekvens vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det primære behandlingsmål med rutinemæssig forebyggelse er at reducere frekvensen af HAE-anfald. Effektmålet ønskes både opgjort som 1) gennemsnitlig procentvis reduktion i antallet af HAE-anfald pr. måned, og 2) gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembruds-anfald) ved de to behandlinger karakteriseret ved henholdsvis mild, moderat og svær sværhedsgrad.

Ansøger har ikke haft mulighed for at levere de efterspurgte data for gennembrudsanfald (punkt 2), da data ikke er sammenlignelige på tværs af studier. I stedet har ansøger leveret følgende data:

- Antallet af patienter med mindst et larynx-anfald under behandling med berotralstat/lanadelumab.
- Relativ reduktion i raten af moderate/svære HAE-anfald pr måned.

Reduktion i antallet af HAE-anfald pr. måned

Tabel 7 viser den gennemsnitlige ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned. Disse resultater er grundlaget for den indirekte sammenlignende analyse mellem berotralstat og lanadelumab.

Tabel 7 - Gennemsnitlig ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned (%)

Berotralstat			Lanadelumab					
APeX-2 [8]			APeX-J [11]			HELP [12]		
BERO 150 mg QD (n = 40)	Placebo (n = 40)	Forskel	BERO 150 mg QD (n = 7)	Placebo (n = 6)	Forskel	LANA 300 mg Q2W (n =27)	Placebo (n = 41)	Forskel

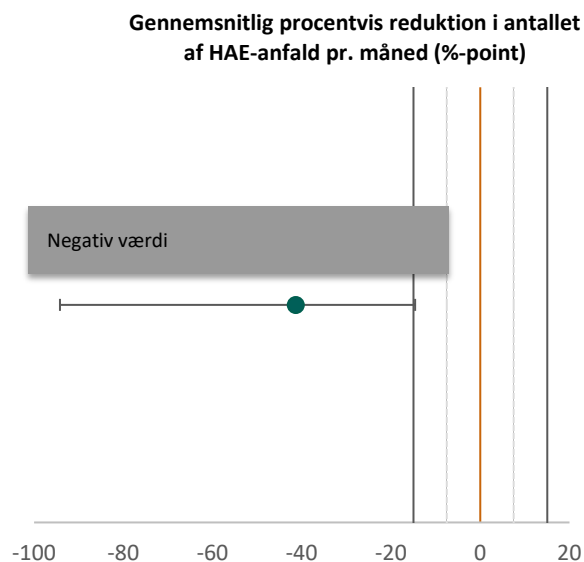


Baseline	3,06	2,91	-	2,0	2,5	-	3,5	4,0	-
Ændring fra baseline efter 24 uger (berotralstat) og 26 uger (lanadelumab)	■	2,35	44,2 %-point (23;59,5)	1,11	2,18	49,1 %-point (20,4; 67,5)	■	1,97	87 %-point (76; 93)

Rate ratioen RaR: 4,18 [2,12; 8,25] indikerer, at berotralstat er associeret med en højere anfaldsrate end lanadelumab. På baggrund af dette estimat har berotralstat foreløbigt en negativ værdi vedr. reduktion i antallet af HAE-tilfælde pr. måned.

På baggrund af den indirekte analyse er der beregnet en absolut forskel i procentvis ratereduktion på -41,4 %-point (95 % CI: -94,2; -14,6), hvilket viser, at berotralstat er associeret med en mindre reduktion i anfaldsrate end lanadelumab. Konkret ses det, at i HELP reduceres anfaldsraten med 87 % ved lanadelumab sammenlignet med placebo. Baseret på den absolutte forskel i ratereduktion på -41,4 %-point betyder det, at anfaldsraten reduceres med 45,6 % for berotralstat. Forskellen på 41,4 %-point kan også omregnes til en forskel i anfaldsrate på 0,83 anfald per måned (95 % CI: 0,29 to 1,88).

Den absolutte forskel er afbildet i Figur 3 nedenfor.



Figur 3 - Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for den gennemsnitlige procentvise reduktion i antallet af HAE-tilfælde pr. måned. De optrukne linjer



indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Estimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel (MKRF: 15 %-point), men da denne er til fordel for lanadelumab, tildeles berotralstat foreløbigt en negativ værdi.

Ansøgers *open-label extension*-studie (APEX-S) viser, at gruppen af patienter, som fortsætter behandlingen med berotralstat 150 mg efter 24 uger, har fortsat gavn af behandlingen op til uge 96, hvor studiet afsluttes, og at effekten måske øges yderligere over tid [10]. Tilsvarende viser *open-label extension*-data for lanadelumab (HELP OLE), at patienterne også her har fortsat gavn af behandlingen efter 33 måneders behandling [13].

Fagudvalget hæfter sig ved, at EMAs gennemgang af data for berotralstat [5] viser ringere effekt af berotralstat hos kvinder sammenlignet med mænd. Konkret ses en rate reduktion på -33,0 % hos kvinderne i studiet behandlet med berotralstat 150 mg, mens den tilsvarende reduktion i gruppen af mænd var -65,6 %. En tilsvarende forskel blev også fundet for 110 mg. Da datamaterialet er yderst spinkelt, er det uklart, om dette er et validt fund, og EMA konkluderer, at de nuværende data er inkonklusive.

Gennemgang af andelen af patienter med larynx-anfald samt rater for moderat/svære anfald per måned

Ifølge ansøgers analyse er risikoen for at opleve et larynx-anfald ved behandling med berotralstat sammenlignet med lanadelumab [REDACTED]. Forskellen mellem grupperne er [REDACTED].

En indirekte analyse mellem berotralstat og lanadelumab af forekomsten af moderate/svære anfald viser en højere anfaldsrate for berotralstat sammenlignet med lanadelumab ([REDACTED]). Dette er i overensstemmelse med behandlingseffekten set for den overordnede anfaldsrate (rate ratio, RaR: 4,18 [2,12; 8,25]). Den beregnede forskel i moderate/svære anfald pr. måned er [REDACTED].

Fagudvalget vurderer, at berotralstat aggregeret har en negativ merværdi vedr. reduktion i antallet af HAE-anfald pr. måned, fordi berotralstat er mindre effektivt til at forebygge anfald baseret på de tilgængelige data med en opfølgningstid på 24-26 uger. Her var en procentvis ratereduktion på 45,6 % ved behandling med berotralstat og 87 % ved behandling med lanadelumab (Rate ratio, RaR: 4,18 [2,12; 8,25]). Tilsvarende ses også en højere anfaldsrate for berotralstat sammenlignet med lanadelumab, hvad angår moderate/svære anfald ([REDACTED]). Fagudvalget bemærker, at larynx-anfald forekommer med samme frekvens for berotralstat og lanadelumab [REDACTED], men at der er for få events i studierne til at effekten på larynx-ødem reelt kan vurderes. Desuden bemærkes, at effekten af berotralstat 150 mg synes at blive opretholdt fra uge 24-96 hos de patienter, som oplevede en effekt ved uge 24.



Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Effektmålet ønskes både opgjort som 1) andel patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger, og 2) kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofil.

Andel patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger

Der blev kun registreret ét tilfælde af behandlingsophør som følge af en uønsket hændelse (TEAE, *Treatment Emergent Adverse Event*) i APeX-2. Denne hændelse (*asymptomatic transaminase level increase*) var muligvis/sandsynligvis relateret til berotralstat 150 mg. I APeX-J og HELP var der ingen events i henholdsvis berotralstat 150 mg-armen og i lanadelumab 300 mg Q2W-armen.

Ansøger har foretaget en indirekte analyse af behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (TEAE, *Treatment Emergent Adverse Events*). Den relative risiko RR: 0,94 [0,03; 35,17] indikerer, at der er lige stor sandsynlighed for ophør med behandling grundet en uønsket hændelse for de to lægemidler. Den absolutte effektforskel er opgjort til -0,1 %-point [-1,7; 61,0]. Da datagrundlaget for den indirekte analyse er yderst beskedent, er estimaterne behæftet med så stor usikkerhed, at værdien af berotralstat ikke kan kategoriseres. De få hændelser antyder, at begge behandlinger er veltolererede. Fagudvalget finder det derfor også rimeligt at antage, at der ikke er forskel på de to behandlinger, hvad angår andelen af patienter, som ophører med behandling på grund af uønskede hændelser.

Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofil

I EMA's produktresumé for berotralstat beskrives de mest almindelige bivirkninger ($\geq 1/10$) ved brug af berotralstat som smerter i maven (21 %), diarré (15 %) og hovedpine (13 %). De gastrointestinale bivirkninger fortog sig uden medicinsk behandling og blev kategoriseret som milde eller moderate. Bivirkningerne blev fortrinsvis rapporteret i 1.-3. måned af behandlingen. Af almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) ses opkastning, gastroøsofageal reflux, flatulens, udslæt på hud samt forhøjede leverværdier (ALAT og ASAT). Der ses tilsvarende sikkerhedsprofil for unge mellem 12 – 18 år, der vejede mindst 40 kg. [16].

I APeX-2 var der ingen alvorlige uønskede hændelser (SAE) eller alvorlige bivirkninger (SAR) i gruppen behandlet med berotralstat 150 mg.

I EMA's produktresumé for lanadelumab beskrives den mest almindelige bivirkning ($\geq 1/10$) ved brug af lanadelumab som reaktion på injektionsstedet (52,4 %). Af disse var 97 % af mild sværhedsgrad. Af almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) ses overfølsomhed (kløe, ubehag og snurren i tungen), svimmelhed, makulopapuløst udslæt, myalgi, øget alanin- eller asparat-aminotransferase. Der ses en tilsvarende sikkerhedsprofil for unge mellem 12–18 år [17].



I HELP var der én alvorlig uønsket hændelse (SAE) i armen behandlet med lanadelumab 300 mg Q2W, infektion ved kateter. Der blev ikke registreret nogen alvorlige bivirkninger i studiet.

Både for berotralstat og lanadelumab foreligger der *open-label* data med en længere opfølgningstid, som belyser sikkerhedsprofilerne. Efter 96 ugers behandling med berotralstat og 33 måneders behandling med lanadelumab ses ingen relevante ændringer i de beskrevne sikkerhedsprofiler [10][13].

Fagudvalget bemærker, at berotralstat er associeret med en række klinisk relevante lægemiddelinteraktioner, mens der ikke er beskrevet relevante interaktioner ved brug af lanadelumab. Berotralstat er en mild inhibitor (hæmmer) af CYP2C9, hvilket kan betyde reduceret effekt af hormonale kontrceptiva, der kræver CYP2C9 for at omdannes fra prodrug til en aktiv metabolit, fx desogestrel.

Fagudvalget vurderer, at berotralstat formelt set ikke kan kategoriseres vedr. bivirkninger, da datagrundlaget er meget spinkelt og dermed ikke tillader en kategorisering. De to behandlinger har forskellige sikkerhedsprofiler jævnfør deres forskellige administrationsmåder og virkningsmekanismer. Berotralstat er således primært associeret med gastrointestinale hændelser, mens der ved lanadelumab ses reaktioner ved injektionsstedet. Begge behandlinger vurderes at være veltolererede, idet der ses få og milde bivirkninger. Fagudvalget vurderer på det foreliggende datagrundlag, at de to behandlinger er ligeværdige, hvad angår bivirkninger.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af berotralstat sammenlignet med lanadelumab til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem ikke kan kategoriseres på det nuværende datagrundlag.

Fagudvalget vurderer, at berotralstat er et dårligere behandlingsalternativ end lanadelumab, fordi det samlet set vurderes mindre effektivt til at forebygge angioødemanfald. Samtidig ses også en mindre forbedring i helbredsrelateret livskvalitet ved sammenligning med lanadelumab. Dog mener fagudvalget, at berotralstat er et behandlingstilbud, som har værdi i klinikken, idet det er den første orale behandling til forebyggelse af angioødem. De øvrige behandlinger, som aktuelt anvendes i klinikken (lanadelumab og C1-esteraseinhibitor), administreres subkutant. Ikke alle patienter har tilstrækkelig effekt af den nuværende behandling, og det gælder også, at nogle patienter har væsentlige gener ved den subkutane administrationsvej. For disse patienter er berotralstat et velkomment behandlingsalternativ.

Fagudvalget vurderer, at berotralstat er lige så veltolereret som lanadelumab, om end bivirkningsprofilen er anderledes grundet forskellige administrationsmåder og virkningsmekanismer.

Fagudvalget vurderer, at berotralstat er mindre effektivt til at reducere antallet af HAE-anfald pr. måned, baseret på de tilgængelige data med en opfølgningstid på 24-26 uger. Her sås en procentvis ratereduktion på 45,6 % ved behandling med berotralstat og 87 % ved behandling med lanadelumab (Rate ratio, RaR: 4,18 [2,12; 8,25]). Det svarer til en



forskel i anfaldsrate på 0,83 anfald per måned (95 % CI: 0,29 to 1,88) mellem de to behandlinger. Effektdata viser også, at 44,4 % af patienterne behandlet med lanadelumab bliver anfaldsfri, mens den tilsvarende andel er 5,8 % for berotralstat.

Ansøgers *open-label extension*-studier (APeX-2 part 2 og 3) viser, at gruppen af patienter, som fortsætter behandlingen med berotralstat 150 mg efter 24 uger, har fortsat gavn af behandlingen op til uge 96, hvor studiet afsluttes, og at effekten måske øges yderligere over tid [9,10]. Tilsvarende viser *open-label extension*-data for lanadelumab (HELP OLE), at patienterne også her har fortsat gavn af behandlingen efter 33 måneders behandling [13].

Fagudvalget hæfter sig ved, at EMAs gennemgang af data for berotralstat [5] viser ringere effekt af berotralstat hos kvinder sammenlignet med mænd. Konkret ses en anfalds-ratereduktion på -33,0 % hos kvinderne i studiet behandlet med berotralstat 150 mg, mens den tilsvarende reduktion i gruppen af mænd var -65,6 %. En tilsvarende forskel blev også fundet for 110 mg. Da datamaterialet er yderst spinkelt, er det uklart, om dette er et validt fund, og EMA konkluderer, at de nuværende data er inkonklusive.

Fagudvalget bemærker, at berotralstat er associeret med en række klinisk relevante lægemiddelinteraktioner (herunder mini-piller (desogestrel)), som der bør være opmærksomhed på i klinikken.

Fagudvalgets vurdering er baseret på en indirekte analyse af data fra studierne APEX-J, APEX-2 og HELP, hvor henholdsvis berotralstat og lanadelumab er sammenlignet med placebo. Der findes ikke direkte sammenlignende studier. Da estimerne fra den indirekte analyse er behæftet med stor usikkerhed grundet et meget lille datagrundlag, har fagudvalget ikke fundet det muligt formelt set at kategorisere værdien af berotralstat overfor lanadelumab. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

6. Andre overvejelser

Anfaldsfrekvens i subgrupper

På baggrund af et ønske fra Medicinrådet har ansøger indsendt subgruppedata baseret på patienternes anfaldsfrekvens ved baseline (< 2 vs. ≥ 2 per måned). Ansøger har indsendt to opgørelser, én, der viser den procentvise ændring i anfaldsfrekvensen for berotralstat og placebo for de ønskede subgrupper, og én, der præsenterer rate ratioen mellem lanadelumab 300 s.c. mg hver 2. uge og placebo for subgrupper med baseline anfaldsfrekvens på '1 - < 2 ', '2 ≤ - < 3 ' og ' ≥ 2 ' per måned. Ansøger argumenterer for, at der ikke kan laves en statistisk analyse, som sammenligner berotralstat og lanadelumab, da subgrupperne er opgjort forskelligt, ligesom patienter i HELP blev ekskluderet ved en baseline anfaldsfrekvens på < 1 om måneden, hvilket ikke var tilfældet for patienterne i APeX-2.

Ansøger konkluderer på baggrund af den kvalitative sammenstilling, at den relative effekt af berotralstat eller lanadelumab vs. placebo er numerisk lavere (ikke statistisk



signifikant) for patienter med højere anfaldsfrekvens ved baseline. Ansøger tilføjer, at den langtidseffekt, som blev observeret for hele populationen i APeX-2, også ses i subgruppen med baseline på ≥ 2 anfald per måned.

Fagudvalget vurderer, at for begge lægemidler understøtter det nuværende datagrundlag, at effekten af behandlingen ikke i betydende grad er afhængig af patientens udgangspunkt (anfaldsfrekvens ved baseline).

Compliance

For patienter med HAE er der tale om en ny administrationsvej, når en oral behandling som berotralstat godkendes. Fagudvalget ønsker derfor information om adhærens til behandlingen.

Ansøger har indsendt information om adhærens til behandlingen med berotralstat (*compliance*) i de kliniske studier. Den gennemsnitlige compliance ved uge 24 var for berotralstat 150 mg QD [redacted] og [redacted] for placebo. Ved uge 48 var den gennemsnitlige compliance [redacted] for de patienter, som fik berotralstat. Årsagen til non-compliance er ikke blevet studeret.

Fagudvalget vurderer, at data viser en god adhærens ved behandlingen over tid, hvilket er i god overensstemmelse med den uproblematisk bivirkningsprofil.

Håndtering af varierende sygdomsaktivitet

Da det er velkendt, at patienternes sygdomsaktivitet kan variere over tid, har Medicinrådet efterspurgt information om erfaringer med øget dosis for berotralstat over den anbefalede dosis på 150 mg hos patienter med periodisk øget anfaldsfrekvens.

Ansøger oplyser, at berotralstat ikke bør anvendes i dosis, der overstiger de anbefalede 150 mg uanset årsag. Ansøger oplyser også, at i et fase 2-studie (*dose finding study*, APeX-1), blev doser op til 350 mg dagligt testet. Selvom kallikrein inhiberingen blev øget med højere dosering, var dette ikke korreleret med anfaldsraten ved doser over 125 mg dagligt [5].

Fagudvalget tager dette *ad notam*.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes på nuværende tidspunkt ikke en relevant behandlingsvejledning. Medicinrådet godkendte d. 28. april 2021 en protokol for udarbejdelsen af en kommende behandlingsvejledning.



8. Referencer

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* [internet]. 2008;359(10):1027–36. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768946>
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* [internet]. 2018;73(8):1575–96. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29318628>
3. Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* [internet]. 2014;94(4):436–41. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202369>
4. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy asthma Proc* [internet]. 2014;35(1):47–53. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268449>
5. European Medicines Agency. EPAR Orladeyo (berotralstat) [internet]. Bd. 31. 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orladeyo-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J* [internet]. 2018;11:5. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939455118301583>
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende lanadelumab som mulig standardbehandling til forebyggende behandling af arveligt angioødem [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ohgdhlc/d/medicinraadets-anbefaling-vedr-lanadelumab-til-arveligt-angiooedem-vers-1-0_adlegacy.pdf
8. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;
9. Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Craig T, Gower R, Jacobs JS, et al. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract* [internet]. 2021;9(6):2305-2314.e4. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.057>
10. Kiani S. 2021 EAACI POSTER: Durable Reduction in Hereditary Angioedema (HAE) Attack Rates with Berotralstat Over 24 Months: Results from the Phase 3 APeX-2 Study. 2021.
11. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*.



2020;(November):1–11.

12. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(20):2108–21.
13. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;(March):1–12.
14. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende berotralstat til forebyggende behandling af arveligt angioødem [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/wnxfelva/berotralstat_protokol_1-0_adlegacy.pdf
15. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2016;71(8):1203–9.
16. European Medicines Agency. Produktresumé (Orladeyo/berotralstat). 2021.
17. European Medicines Agency. Produktresumé (Takhzyro/lanadelumab). 2018.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Carsten Bindslev-Jensen <i>Professor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Shailajah Kamaleswaran <i>Speciallæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
<i>Deltager ikke</i>	Region Hovedstaden
Christina Gade <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Helle Houbjerg Carlsen <i>Funktionsleder, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Henrik Balle Boysen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Jørn Schultz-Boysen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	26. januar 2022	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 8 - Vurdering af risiko for bias i Zuraw et al., 2021, APeX-2, NCT03485911

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	<p>Patienterne er randomiseret 1:1:1 til enten berotralstat 110 mg eller 150 mg placebo én gang dagligt. Randomisering foregik via et interaktivt webbaseret randomiseringssystem (Veracity Logic, Chapel Hill, NC) af blindet studiepersonale. Randomiseringen var stratificeret ud fra baseline anfaldsfrekvens.</p> <p>Der er tendens til forskelle i visse baselinekarakteristika, f.eks. kønsfordeling, andel i de forskellige BMI-kategorier og tidligere forebyggende behandling med androgener. Det er muligt, at den ulige kønsfordeling har indflydelse på effektestimaterne, da subgruppeanalyser indikerer, at effekten af berotralstat muligvis er mindre hos kvinder end hos mænd. Det er også velkendt, at ophør med behandling med androgener kan føre til øget anfaldsfrekvens i tiden umiddelbart efter ophør. Det er uvist, om dette har indflydelse på anfaldsfrekvensen i studiet og forventes i så fald at forekomme i alle behandlingsarme.</p>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	<p>Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får, men det er muligt, at patienter og personale kan ræsonnere sig frem til, om patienten modtager aktiv behandling baseret på patientens anfaldsmønster.</p>
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Alle effektivitetsanalyser blev udført på intention to treat-populationen, defineret som alle randomiserede patienter eksponeret for aktiv behandling eller placebo. Sikkerhedsanalyser blev udført på sikkerhedspopulationen, som omfattede alle patienter, der modtog en eller flere doser af studiemedicin; analyser blev udført i henhold til den faktiske modtagne behandling.</p> <p>Der er transparent og sammenligneligt frafald i alle behandlingsarme.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Analyser udført efter den statistiske analyseplan.</p>



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Der er samlet set forbehold vedr. risiko for bias, da ubalance i visse baselinekarakteristika (primært kønsfordelingen og tidligere androgenbehandling) medfører forbehold i forhold til effektestimaterne. Det er også muligt, at patienter og personale kan ræsonnere sig frem til patientens behandling baseret på anfaldsmønstret.

Tabel 94 - Vurdering af risiko for bias i Ohsawa et al., 2021, APeX-J, NCT03873116

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	<p>Patienterne er randomiseret 1:1:1 til enten berotralstat 110 mg eller 150 mg placebo én gang dagligt. Randomisering foregik via et interaktivt randomiseringssystem. Randomiseringen var stratificeret på baseline anfaldsfrekvens.</p> <p>Der er tendens til forskelle i visse baselinekarakteristika, f.eks. vægt, baseline anfaldsfrekvens og tidligere forebyggende behandling med androgener. Det er muligt, at den ulige kønsfordeling har indflydelse på effektestimaterne, da subgruppeanalyser indikerer, at effekten af berotralstat muligvis er mindre hos kvinder end hos mænd. Det er velkendt, at ophør med behandling med androgener kan føre til øget anfaldsfrekvens i tiden umiddelbart efter ophør. Det er uvist, om dette har indflydelse på anfaldsfrekvensen i studiet og forventes i så fald at forekomme i alle behandlingsarme.</p>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får. Men det er muligt, at patienter og personale kan ræsonnere sig frem til, om patienten modtager aktiv behandling baseret på patientens anfaldsmønster.
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Størrelsen på studiepopulationen har begrænset statistisk <i>power</i>. Alle effektivitetsanalyser blev udført på intention to treat-population, defineret som alle randomiserede patienter eksponeret for aktiv behandling eller placebo. Sikkerhedsanalyser blev udført på sikkerhedspopulationen, som omfattede alle patienter, der modtog en eller flere doser af studiemedicin; analyser blev udført i henhold til den faktiske modtagne behandling.</p> <p>Der er transparent og sammenligneligt frafald i alle behandlingsarme.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får.



Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser udført efter den statistiske analyseplan.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Der er samlet set forbehold vedr. risiko for bias, da ubalance i visse baselinekarakteristika (primært kønsfordelingen og tidligere androgenbrug) medfører forbehold i forhold til effektestimaterne. Det er også muligt, at patienter og personale kan ræsonnere sig frem til patientens behandling baseret på anfaldsmønstret.

Tabel 10 - Vurdering af risiko for bias i Banerji et al., HELP, NCT02586805

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	<p>Patienterne er randomiseret 2:1 til henholdsvis lanadelumab eller placebo. For lanadelumab er patienterne desuden randomiseret 1:1:1 til én af de tre aktive behandlingsarme. Alle patienter modtog injektioner hver 2. uge. Patienter allokeret til aktiv behandling hver 4. uge fik placebo mellem de aktive behandlinger. Randomisering foregik via et interaktivt webbaseret randomiseringssystem (Rho Inc) af blindet studiepersonale. Randomiseringen var stratificeret på den normaliserede anfaldsfrekvens.</p> <p>Der er tendens til forskelle i visse baselinekarakteristika, f.eks. den historiske anfaldsfrekvens, kønsfordeling og anvendelse af forebyggende behandling op til studiets start.</p>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får, men det er muligt, at patienter og personale kan ræsonnere sig frem til, om patienten modtager aktiv behandling baseret på patientens anfaldsmønster.
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Alle effektivitetsanalyser blev udført på intention to treat-population, defineret som alle randomiserede patienter eksponeret for aktiv behandling eller placebo. Sikkerhedsanalyser blev udført på sikkerhedspopulationen, som omfattede alle patienter, der modtog en eller flere doser af studiemedicin; analyser blev udført i henhold til den faktiske modtagne behandling.</p> <p>Der er transparent og sammenligneligt frafald i alle behandlingsarme.</p>



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser udført efter den statistiske analyseplan.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Der er samlet set forbehold vedr. risiko for bias, da det er muligt, at patienter og personale kan ræsonnere sig frem til patientens behandling baseret på anfaldsmønstret. Der er også ubalance i visse baselinekarakteristika, som medfører forbehold i forhold til randomiseringen.



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – berotralstat sammenlignet med lanadelumab til forebyggende behandling af arveligt angioødem

Tabel 11 - GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Berotralstat	Lanadelumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Anfaldsfrihed, 24-26 uger												
3	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	(5,8 %)	12/27 (44.4%)			⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Helbredsrelateret livskvalitet: Andel patienter som oplever en forbedring på 6 point fra baseline med AE-QoL, 24-26 uger												
3	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen		21/27			⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Helbredsrelateret livskvalitet: Ændring fra baseline målt med AE-QoL, 24-26 uger												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Berotalstat	Lanadelumab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
3	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	47	27	-	MD -9.13 (22.92; 4.66)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Anfaldsfrekvens: Gennemsnitlig procentvis reduktion i antallet af HAE-tilfælde pr. måned, 24-26 uger												
3	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d		47	27	Rate ratio 4,18 (2,12; 8,25)		⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Bivirkninger: Andel patienter der ophører behandling grundet bivirkninger, 24-26 uger												
3	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c		1/47 (2.1%)	0/27 (0.0%)	RR 0.94 (0.03 to 35.17)	Absolut risiko- reduktion -0,1 %- point (- 1,7; 61,0)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^e

- a. Forskelle i baselinekarakteristika med mulig betydning for effekt af behandling, samt mulighed for at patienter og personale kan ræsonnere sig frem til patientens behandling baseret på anfaldsmønstret.
- b. Vurdering baseres på 2 studier for berotalstat med meget få patienter, samt et studie for lanadelumab, som også inkluderer meget få patienter.
- c. Konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse og krav til optimal information size er ikke opfyldt.
- d. Krav til optimal information size er ikke opfyldt.
- e. Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.