

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende 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 protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	16. marts 2021
------------------	----------------

Dokumentnummer	106447
----------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Arveligt angioødem.....	4
2.2	Berotrastat	5
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål	8
4.	Litteratursøgning	9
5.	Den endelige ansøgning.....	10
6.	Evidensens kvalitet	12
7.	Andre overvejelser	13
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	13
9.	Referencer	14
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11.	Versionslog	16
12.	Bilag.....	17
	Bilag 1: Søgestrengene	17

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 16. marts 2021



1. 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>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra BioCryst Ireland Limited, som ønsker, at Medicinrådet vurderer berotralstat (Orladeyo) til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 15. december 2020. BioCryst Ireland Limited fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 25. februar 2021.

2.1 Arveligt angioødem

Arveligt angioødem (*hereditary angioedema*, 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 er det ekstremiteterne, ansigtet, kønsorganerne, mave-tarmkanalen og de øvre luftveje, der bliver ramt. Anfald, der rammer mave-tarmkanalen, 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-esteraseinhibitor. Der findes flere typer af HAE, hvoraf type I og type II hyppigst forekommer. Der er også beskrevet en tredje type af HAE, som adskiller sig fra HAE type I og II, ved at patienterne har normale C1-esteraseinhibitor-niveauer (kaldet HAE med normal C1-esteraseinhibitor). Type I HAE er karakteriseret ved lav produktion af normalt C1-esteraseinhibitor. Op til ca. 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-esteraseinhibitor. Ved begge typer af HAE kan mangel eller dysfunktionalitet af C1-esteraseinhibitor 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 ca. 110 patienter, som jævnligt er i kontrol på det Nationale Kompetencecenter for HAE på Odense Universitetshospital. En opgørelse fra 2014 viste, at anfaldsfrekvensen varierede fra, at patienterne var asymptomatiske, andre med få anfald om året og andre patienter med 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. Patienterne tænker ofte: 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.

2.2 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.

Indikationen for berotralstat (Orladeyo) er rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem. 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.

2.3 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 [5]. 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®. Behandlingerne administreres intravenøst og oftest hver 3.-4. dag. 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.

De fleste patienter administrerer selv deres forebyggende behandling (eventuelt med hjælp fra pårørende). Patienter, der ikke selv behersker teknikken, 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.

3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)) og en definition af de effektmål som vurderingen baseres på.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Børn ≥ 12 år og voksne med HAE type I eller II.

Intervention

Berotralstat 150 mg p.o. én gang daglig

Komparator

Lanadelumab 300 mg s.c. hver 2. uge.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

3.2 Effektmål

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

**Tabel 1** Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Anfaldsfrihed	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (anfaldsfrihed) fra baseline	10 %-point
Helbredsrelateret livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring fra baseline målt med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL)	6 point
			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
Anfaldsfrekvens	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig procentvis reduktion i antallet af HAE-anfald pr. måned	15 %-point
			Gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de to behandlinger [†] .	-
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der ophører behandling grundet bivirkninger	10 %-point
			Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofil	-

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

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

[†] Foruden opgørelsen af den gennemsnitlige reduktion i anfaldsfrekvens ønsker fagudvalget også en gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de to behandlinger. Se mere under beskrivelsen af effektmålet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Anfaldsfrihed

Det vigtigste for patienterne er at blive anfaldsfrie. Dette vil fjerne den uforudsigelighed, som patienterne lever med, herunder også frykten for larynxødem, som har stor betydning for patienternes livskvalitet. Medicinrådet vil derfor vurdere berotralstats effekt på andelen af patienter, som er anfaldsfrie og anser det som et kritisk effektmål. Medicinrådet ønsker effektmålet opgjort som en forskel i andelen af patienter, som opnår en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens fra baseline. I DX-2930-03-studiet med lanadelumab opnår ca. 44 % symptomfrihed [6], men data fra *open label extension*-studiet såvel som national og international klinisk erfaring tyder på, at der er betydeligt flere, som bliver symptomfrie [7,8]. Fagudvalget anslår, på baggrund af disse erfaringer, at ca. 70 % af patienterne opnår symptomfrihed ved behandling med lanadelumab i Danmark. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en forskel på 10 %-point i andelen, som opnår anfaldsfrihed, er klinisk relevant.



Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er et kritisk effektmål i vurderingen af berotralstat, da HAE under anfald såvel som mellem anfald påvirker patientens livskvalitet.

Medicinerådet ønsker livskvalitet belyst ved det validerede spørgeskema Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Værktøjet inkluderer sygdomsrelevante domænescorer (funktion, træthed/humør, angst/skam og ernæring) samt en samlet score [9]. Scoren går fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet. Medicinerådet ønsker, at vurderingen bliver baseret på den samlede score, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 6 point, da denne forskel er fundet at være klinisk betydende ved anvendelse af AE-QoL [10]. Medicinerådet ønsker den relative effektforskel for AE-QoL totalscore opgjort som andelen af patienter, der opnår en reduktion på 6 point fra baseline. Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for denne måleenhed, da det udelukkende vedrører den relative effektforskel.

3.2.2 Vigtige effektmål

Anfaldsfrekvens

Det primære behandlingsmål med rutinemæssig forebyggelse er at reducere frekvensen af HAE-anfald, og anfaldsfrekvens er derfor et vigtigt effektmål. Medicinerådet vil belyse anfaldsfrekvens ved at se på forskellen i det gennemsnitlige antal af HAE-anfald pr. måned. Hvad angår anfaldsfrekvens, er lanadelumab en effektiv behandling. Et tidligere studie har vist en gennemsnitlig reduktion i anfaldsfrekvens på 87 % hos patienter behandlet med 300 mg hver 2. uge. Den gennemsnitlige anfaldsfrekvens reduceres fra ca. 3,5 anfald/måned før opstart af behandling til gennemsnitlig 0,26 anfald/måned efter 26 ugers behandling. I studiet sås også en betydelig effekt i placeboarmen, hvor anfaldsfrekvensen blev halveret fra ca. 4 anfald/måned før opstart af behandling til gennemsnitlig 1,97 anfald/måned efter 26 ugers opfølgning [6]. Fagudvalget har valgt en gennemsnitlig procentvis ændring som måleenhed for at tage højde for, at der er stor variation i anfaldsfrekvens fra patient til patient. Fagudvalget anser en forskel på 15 %-point i den gennemsnitlige anfaldsfrekvens som den mindste klinisk relevante forskel.

Foruden opgørelsen af den gennemsnitlige reduktion i anfaldsfrekvens ønsker fagudvalget også en gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de to behandlinger. Konkret ønskes en opgørelse af andelen af anfald karakteriseret ved henholdsvis mild, moderat og svær sværhedsgrad.

Bivirkninger

Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. Da behandlingen forventes at skulle gives kontinuerligt gennem mange år, ønsker Medicinerådet at inkludere bivirkninger som et vigtigt effektmål. Den nuværende behandling med lanadelumab er veltolereret, og patienterne oplever sjældent bivirkninger. Opstår der bivirkninger, er det oftest reaktioner ved injektionsstedet.

Medicinerådet ønsker bivirkninger opgjort som andel af patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant. Dette begrundes med, at der i dag stort set ikke ses behandlingsophør på grund af bivirkninger ved lanadelumab, og derfor ønsker fagudvalget heller ikke, at



nye behandlinger er forbundet med bivirkninger af en sådan karakter, at patienterne ophører med behandlingen.

Medicinrådet vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for berotralstat og lanadelumab med henblik på at belyse bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. Derfor bedes ansøger bidrage med oversigter over bivirkningsprofilerne for berotralstat og komparator, herunder også diskutere hvordan bivirkningsprofilerne adskiller sig fra hinanden.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor berotralstat er sammenlignet direkte med lanadelumab. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

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

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.



- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvisse situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.



Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

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

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

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

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.



7. Andre overvejelser

Medicinrådet ønsker, at ansøger fremsender subgruppedata baseret på patienternes anfaldsfrekvens ved baseline. Opdelingen ønskes for patienter med under 2 anfald om måneden ved baseline og patienter med 2 eller flere anfald om måneden svarende til stratifikationen i APeX-2 studiet. Tilsvarende data ønskes også for komparator.

For patienter med HAE er der tale om en ny administrationsvej, når en oral behandling som berotralstat godkendes. Derfor ønsker fagudvalget, at ansøger fremsender information om adhærens til behandlingen med berotralstat (*compliance*), herunder årsager til manglende adhærens. Dette kan f.eks. være fra de randomiserede kliniske studier, *extension*-studier eller eventuel anden erfaring med berotralstat.

Det er også velkendt, at patienternes sygdomsaktivitet kan variere over tid. Såfremt der findes erfaringer med øget dosis for berotralstat over den anbefalede dosis på 150 mg hos patienter med periodisk øget anfaldsfrekvens, ønsker fagudvalget, at ansøger bidrager med information om effekt heraf.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. Referencer

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027–36.
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*. 2018;73(8):1575–96.
3. Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):436–41.
4. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisis Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy asthma Proc*. 2014;35(1):47–53.
5. 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*. 2018;11:5.
6. 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*. 2018;320(20):2108–21.
7. Riedl M, Johnston D, Lumry W, Bernstein J, Nurse C, Yu M, et al. P157 ATTACK-FREE STATUS DURING EXTENDED TREATMENT WITH LANADELUMAB FOR HEREDITARY ANGIOEDEMA: HELP OLE STUDY FINAL RESULTS. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;125(5):S23.
8. Banerji A, Hao J, Yu M, Bernstein J, Johnston D, Riedl M. P150 LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF LANADELUMAB: FINAL RESULTS FROM THE HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;125(5):S21.
9. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(10):1289–98.
10. 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.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Carsten Bindsløv-Jensen <i>Professor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Midtjylland
Shailajah Kamaleswaran <i>Speciallæge</i>	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Hovedstaden
Christina Gade <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Helle Houlbjerg Carlsen <i>Funktionsleder, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
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



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	16. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	"Angioedemas, Hereditary"[Mesh]	Søgetermer for populationen
#2	(C1[tiab] AND Inhibitor*[tiab] AND Deficienc*[tiab]) or (hereditary[tiab] AND (edema*[tiab] or oedema*[tiab] or angioedema*[tiab] or angiooedema*[tiab]))	
#3	#1 OR #2	
#4	prophyl*[tiab] OR prevent*[tiab]	Fokus på forebyggende behandling
#5	#3 AND #4	Samlet søgning for populationen
#6	Berotrastat[nm] OR berotrastat[tiab] OR BCX7353[tiab]	Søgetermer for interventionen
#7	lanadelumab[nm] OR DX-2930[tiab] OR Takhzyro[tiab] OR lanadelumab[tiab]	Søgetermer for komparator
#8	#6 OR #7	Intervention + komparator
#9	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans [mh])	Cochrane RCT-filter
#10	#5 and #8 and #9	Samlet søgning



Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	[mh "Angioedemas, Hereditary"]	
#2	(C1 and Inhibitor* and Deficienc*):ti,ab,kw	
#3	(hereditary and (edema* or oedema* or angioedema* or angiooedema*)):ti,ab,kw or angioneurotic edema:kw	
#4	{or #1-#3}	
#5	(prophyl* or prevent*):ti,ab or prophylaxis:kw	Fokus på forebyggende behandling
#6	#4 and #5	Samlet søgning for populationen
#7	(berotralstat or BCX-7353 or BCX7353 or orladeyo*):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen
#8	(DX-2930 or Takhzyro or lanadelumab):ti,ab,kw	Søgetermer for komparator
#9	#7 or #8	Intervention + komparator
#10	#6 and #9	
#11	("conference abstract" or review):pt or NCT*:au	
#12	#10 not #11	Samlet søgning