

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af subkutan C1- esteraseinhibitor 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 Baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne. I nogle tilfælde spiller sygdommens alvorlighed en særlig rolle i vurderingen.

Anbefalingen er et klinisk og økonomisk baseret råd til regionerne til brug for deres beslutning om at anvende et givet lægemiddel. Anbefalingen er ikke bindende for regionerne.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 26. august 2020

Dokumentnummer 84910

Versionsnummer 2.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

| | | |
|---|---|---|
| 1 | Anbefaling vedrørende subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem | 3 |
| 2 | Værdi for patienterne | 3 |
| 3 | Omkostninger for sundhedsvæsenet | 3 |
| 4 | Alvorlighed | 3 |
| 5 | Anbefalingen betyder..... | 4 |
| 6 | Sagsbehandlingstid | 4 |
| 7 | Kontaktinformation til Medicinrådet | 4 |
| 8 | Versionslog | 5 |
| 9 | Bilag..... | 6 |

1 Anbefaling vedrørende subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem

Medicinrådet anbefaler ikke subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling hos patienter med arveligt angioødem.

Vi anbefaler ikke subkutan C1-esteraseinhibitor, fordi sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, hvis vi anbefaler det. Også selvom lægemidlet har en merværdi af ukendt størrelse og altså sandsynligvis er bedre for patienterne end den intravenøse behandling, som anvendes i dag.

2 Værdi for patienterne

Medicinrådet vurderer, at subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem giver en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med intravenøs C1-esteraseinhibitor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Høringsprocessen har ikke givet anledning til ændringer i Medicinrådets vurdering af subkutan C1-esteraseinhibitors værdi (bilag 4)

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 5 og 7).

3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

Medicinrådet vurderer, at meromkostningerne pr. patient er ca. 15 mio. sammenlignet med standardbehandlingen over en periode på 5 år. De årlige budgetkonsekvenser er ca. 15 mio. efter 5 år. Muligheden for at forebygge med et subkutant lægemiddel kan potentielt øge antallet af patienter i forebyggende behandling. Med det potentielt øgede patientantal er de årlige budgetkonsekvenser ca. 44 mio. efter 5 år. Lægemiddelvirksomheden har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle meromkostninger og budgetkonsekvenser lavere.

De sundhedsøkonomiske analyser er forbundet med betydelige usikkerheder. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for subkutan C1-esteraseinhibitor. Meromkostningerne er afhængige af antagelsen om, hvor stor en andel af patienterne der dosisreduceres. Samtidig er det sandsynligt, at effekten af i.v. C1-esteraseinhibitor er underestimeret i de sundhedsøkonomiske analyser. Sekretariatet har udført følsomhedsanalyser, som belyser usikkerhederne, hvor det ses, at meromkostningerne reduceres væsentligt, hvis det antages, at en andel af patienterne kan dosisreduceres.

Høringsprocessen har givet anledning til mindre ændringer i Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering for subkutan C1-esteraseinhibitor (bilag 3). På baggrund af høringssvaret er der tilføjet en følsomhedsanalyse, hvor dosis af C1-esteraseinhibitor reduceres.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 1 og 2).

4 Alvorlighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage andre forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

5 Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til ikke at bruge subkutan C1-esteraseinhibitor til patienter med arveligt angioødem. Regionerne er ikke forpligtet til at følge Medicinrådets anbefaling.

6 Sagsbehandlingstid

Da genbehandlingen er baseret på en ny prisforhandling, opgøres sagsbehandlingstiden ikke.

7 Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8 Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|----------------|-----------------|--|
| 2.0 | 26. august 2020 | Medicinrådet har revurderet anbefalingen på baggrund af en genforhandlet pris. |
| 1.2 | 24. juni 2020 | Der er foretaget yderligere blanding af fortrolige oplysninger. |
| 1.1 | 23. juni 2020 | Der er foretaget blanding af fortrolige oplysninger. |
| 1.0 | 22. juni 2020 | Godkendt af Medicinrådet. |

9 Bilag

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. C1-esteraseinhibitor
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. C1-esteraseinhibitor
3. Høringssvar fra ansøger på sundhedsøkonomisk afrapportering
4. Høringssvar fra ansøger vedr. lægemidlets værdi
5. Medicinrådets vurdering af human subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem, version 1.0
6. Ansøgers endelige ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering af C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem, version 1.0

Sundhedsøkonomisk afrapportering

C1-esteraseinhibitor

Arveligt angioødem



Indholdsfortegnelse

| | |
|--|-----------|
| Opsummering | 4 |
| Liste over forkortelser | 6 |
| 1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse | 7 |
| 1.1 Patientpopulation..... | 7 |
| 1.1.1 Komparator | 7 |
| 1.2 Problemstilling..... | 7 |
| 2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse | 9 |
| 2.1 Antagelser og forudsætninger for model | 9 |
| 2.1.1 Modelbeskrivelse | 9 |
| 2.1.2 Analyseperspektiv | 10 |
| 2.2 Omkostninger | 10 |
| 2.2.1 Lægemiddelomkostninger | 10 |
| 2.2.2 Hospitalsomkostninger | 11 |
| 2.2.3 Omkostninger til behandling af anfald | 11 |
| 2.2.4 Patientomkostninger | 13 |
| 2.3 Følsomhedsanalyser | 13 |
| 2.4 Opsummering af basisantagelser | 14 |
| 3. Resultater | 16 |
| 3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse | 16 |
| 3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser | 17 |
| 4. Budgetkonsekvenser | 19 |
| 4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel | 19 |
| 4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse..... | 23 |
| 4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen..... | 23 |
| 5. Diskussion..... | 24 |
| 5.1 Usikkerheder | 24 |
| 6. Referencer | 25 |
| 7. Bilag..... | 26 |
| 7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse | 26 |
| 7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse | 26 |



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene ”*Sekretariatets vurdering*”. Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

©Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. august 2020



Opsummering

Baggrund

Subkutan C1-esteraseinhibitor er indiceret til forebyggende behandling af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos voksne og børn over 12 år med mangel på C1-esteraseinhibitor. Omkring 30-40 patienter med HAE modtager forebyggende behandling i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af CSL Behring.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med subkutan C1-esteraseinhibitor over en tidshorisont på 5 år. Subkutan C1-esteraseinhibitor sammenlignes med i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) og i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) som forebyggende behandling til HAE-patienter.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

De inkrementelle omkostninger pr. patient ved forebyggende behandling med subkutan C1-esteraseinhibitor er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) over en tidshorisont på 5 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 15,0 mio. DKK pr. patient.

De inkrementelle omkostninger pr. patient ved forebyggende behandling med subkutan C1-esteraseinhibitor er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) over en tidshorisont på 5 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 15,2 mio. DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af subkutan C1-esteraseinhibitor som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for det nuværende patientantal og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for det potentielt øgede patientantal. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 15 mio. DKK i år 5 for det nuværende patientantal, mens budgetkonsekvenserne er ca. 44 mio. DKK i år 5 for det potentielt øgede patientantal.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for subkutan C1-esteraseinhibitor. Derudover er der stor usikkerhed forbundet med effekten af komparator.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 26. august 2020

Ikrafttrædelsesdato 26. august 2020

Dokumentnummer 84465

Versionsnummer 2.0

Arbejdsgruppe Camilla Nybo Holmberg, Katrine Jürs



Liste over forkortelser

| | |
|------|----------------------------------|
| AIP | Apotekernes indkøbspris |
| DKK | Danske kroner |
| DRG | Diagnose Relaterede Grupper |
| HAE | Hereditært angioødem |
| I.v. | Intravenøs |
| SAIP | Sygehusapotekernes indkøbspriser |



1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

CSL Behring (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af subkutan C1-esteraseinhibitor og har den 26. marts 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af C1-esteraseinhibitor som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har sendt ind. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

HAE skyldes en genetisk defekt i det blodbaserede protein C1-esteraseinhibitor, hvilket resulterer i mangelfuld eller dysfunktionel C1-esteraseinhibitor. Der findes to typer af HAE, type I og type II HAE. Type I HAE er karakteriseret ved lav produktion af normalt 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-esteraseinhibitor. Ved mangel eller dysfunktionalitet af C1-esteraseinhibitor kan der opstå en kædereaktion, der kan få de små blodkar til at lække væske ud i det tilstødende væv. Dette er årsagen til, at et ødem opstår. [1]

1.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret intravenøs (i.v.) C1-esteraseinhibitor som komparatorer til subkutan C1-esteraseinhibitor for populationen specificeret i afsnit 1.1, se Tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

| Population | Komparator |
|---|----------------------------|
| Børn \geq 12 år og voksne med HAE type I eller II | I.v. C1-esterase-inhibitor |

1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af subkutan C1-esteraseinhibitor som standardbehandling på danske hospitaler til den nævnte indikation. Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af subkutan C1-esteraseinhibitor som forebyggende behandling og specificeret følgende kliniske spørgsmål:



Klinisk spørgsmål 1:

Hvad er værdien af rutinemæssig forebyggelse med subkutan C1-esteraseinhibitor (Berinert) hos voksne patienter og børn ≥ 12 år med arveligt angioødem sammenlignet med nuværende standardbehandling?



2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomiske analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for subkutan C1-esteraseinhibitor sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved forebyggende behandling af HAE. Sammenligningen af subkutan C1-esteraseinhibitor med i.v. C1-esteraseinhibitor er udarbejdet på baggrund af en indirekte sammenligning [2] lavet på baggrund af data fra to randomiserede, kontrollerede fase III-studier, COMPACT [3] og CHANGE [4], der hhv. sammenligner subkutan C1-esteraseinhibitor og i.v. C1-esteraseinhibitor med placebo.

I CHANGE-studiet blev patienterne behandlet med en dosis på 1000 IE i.v. C1-esteraseinhibitor, mens patienter i dansk klinisk praksis behandles med en gennemsnitlig dosis på 1500 IE i.v. C1-esteraseinhibitor. Derfor er der risiko for, at den indirekte sammenligning underestimerer effekten af i.v. C1-esteraseinhibitor.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en simpel omkostningsanalyse, hvilket betyder, at modellen kun estimerer omkostninger forbundet med behandling samt forhindrede anfald. Ansøger antager, at ubehandlede HAE-patienter i gennemsnit har 40 anfald om året, hvoraf subkutan C1-esteraseinhibitor reducerer anfald om året med 84 %. Det antages derfor, at patienter har en gennemsnitlig anfaldsfrekvens på 6,4 anfald om året. I.v. C1-esteraseinhibitor reducerer derimod antallet af årlige anfald med 50,8 %, svarende til at patienterne har en gennemsnitlig anfaldsfrekvens på 19,7 anfald om året.

Sekretariatets vurdering

I dansk klinisk praksis anvendes en dosis på 1500 IE for i.v. C1-esteraseinhibitor, mens den anvendte dosis i CHANGE-studiet kun er 1000 IE. Dette medfører en risiko for at underestimere effekten af i.v. C1-esteraseinhibitor i denne analyse, hvorved antallet af anfald om året for patienter behandlet med komparator overestimeres. Dette resulterer i en underestimering af de gennemsnitlige meromkostninger til fordel for subkutan C1-esteraseinhibitor. I mangel på bedre estimater benytter sekretariatet dog ansøgers estimat i sekretariatets hovedanalyse, men udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor effekten af i.v. C1 ændres til øvre grænse indenfor estimatets 95 % konfidensinterval, svarende til en anfaldsreduktion på 71,3 %.



Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men udarbejder en følsomhedsanalyse, der belyser usikkerheden ved effekten af komparator.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 5 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers valg.

2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af subkutan C1-esteraseinhibitor sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til anfaldsbehandling og patient- og transportomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet bivirkningsrelaterede omkostninger, da ansøger antager, at bivirkningsfrekvenserne er ens for subkutan C1-esteraseinhibitor og i.v. C1-esteraseinhibitor. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger anvender i analysen en dosis på 60 IE/kg to gange om ugen for subkutan C1-esteraseinhibitor, mens ansøger for i.v. C1-esteraseinhibitor anvender en dosis på 1500 IE to gange om ugen. For subkutan C1-esteraseinhibitor, som doseres efter vægt, anvender ansøger en gennemsnitsvægt på 73,12 kg opgjort fra COMPACT-studiet.

Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se Tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (juli 2020).

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | Pris [DKK] | Kilde |
|---------------------------------|---------|-------------------|------------|--------|
| C1-esteraseinhibitor (Berinert) | 2000 IE | 1 stk. | ██████████ | Amgros |
| C1-esteraseinhibitor (Berinert) | 1500 IE | 1 stk. | ██████████ | Amgros |
| C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | 500 IE | 2 stk. | ██████████ | Amgros |

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser for lægemiddelomkostninger.



2.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger, men ansøger har derimod inkluderet omkostninger til kontrol og medicinudlevering. Ansøger antager, at HAE-patienter i forebyggende behandling har ét kontrolbesøg hvert år og medicinudlevering to gange om året, uanset om patienterne behandles med subkutan C1-esteraseinhibitor eller i.v. C1-esteraseinhibitor, se Tabel 3. Ansøger antager, at et kontrolbesøg varer 1 time, mens medicinudlevering varer 30 min. Disse besøg på hospitalet antages at blive varetaget af en læge, hvorfor ansøger har antaget en enhedsomkostning på 699,5 kr. pr. time opgjort fra Kommunernes og Regionernes Løndatakontor.

Tabel 3: Estimat for kontrol og medicinudlevering.

| | Frekvens pr. år | Varighed [min] |
|-------------------|-----------------|----------------|
| Kontrolbesøg | 1 | 60 |
| Medicinudlevering | 2 | 30 |

Sekretariatets vurdering

Formålet med sundhedsøkonomiske analyser er at belyse de inkrementelle forskelle i omkostninger mellem de to lægemidler, hvorfor sekretariatet vælger at ekskluderer omkostninger til kontrol og medicinudlevering i sekretariatets hovedanalyse, da der ikke er forskelle mellem subkutan C1-esteraseinhibitor og i.v. C1-esteraseinhibitor.

Sekretariatet ekskluderer omkostninger til kontrol og medicinudlevering i sekretariatets hovedanalyse.

2.2.3 Omkostninger til behandling af anfald

Ansøger har inkluderet omkostninger til behandling af anfald i form af lægemiddelomkostninger samt hospitalsomkostninger. Ansøger antager, at patienter behandles med enten i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert), i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze), icatibant eller en kombination af icatibant og i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) eller i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze).

Anvendte lægemiddelpriser til anfaldsbehandling, som ikke allerede er præsenteret i Tabel 2, kan ses i Tabel 4.

Tabel 4: Lægemiddelpriser for anfaldsbehandling, SAIP (april 2020).

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | Pris [DKK] | Kilde |
|------------|--------|-------------------|------------|--------|
| Icatibant | 30 mg | 3 ml. | ██████████ | Amgros |

Ansøger antager, at 100 % af alle anfald kræver medicinsk behandling, hvortil fordelingen for medicin anvendt til behandling er estimeret af ansøger gennem samtale med en kliniker. I.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) doseres som 20 IE/kg, i.v. C1-esteraseinhibitor



(Cinryze) doseres som 1000 IE, mens icatibant doseres som 30 mg. 44 % af patienterne, som modtager icatibant som anfaldsbehandling, antages at skulle have to behandlinger.

Se fordelingen og samlede omkostninger pr. anfald i Tabel 5.

Tabel 5: Fordeling af medicinsk behandling samt omkostning pr. anfald, DKK.

| | Frekvens | Omkostning pr. anfald [DKK] |
|--|----------|-----------------------------|
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) | 70 % | ■ |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | 5 % | ■ |
| Icatibant | 17 % | ■ |
| Icatibant + i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert)/i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | 8 % | ■ |

Baseret på COMPACT-studiet antager ansøger, at 25 % af anfaldene er milde, 50 % er moderate, og 25 % er svære, hvoraf 5 % af disse er svære anfald på hoved og hals. I forbindelse med behandling af anfald inkluderer ansøger hospitalsomkostninger til svære anfald, der kræver et hospitalsbesøg. Dette drejer sig om de 5 % med svære anfald på hoved eller hals. Gennem samtale med kliniker har ansøger antaget, at et hospitalsbesøg vil vare 8 timer varetaget af en læge, hvorfor ansøger har antaget en enhedsomkostning på 699,5 kr. pr. time opgjort fra Kommunernes og Regionernes Løndatakontor.

Sekretariatets vurdering

I forbindelse med en tidligere ansøgning indenfor HAE har sekretariatet været i kontakt med klinikerne med formålet at estimere, hvor stor en del af anfaldene, der behandles medicinsk. Klinikerne vurderede, at 85 % af alle anfald kræver medicinsk behandling. Sekretariatet ændrer derfor dette estimat til 85 %. Klinikerne vurderer også, at frekvensen for behandlingskrævende anfald fordeler sig således, at 2 % kræver lægebesøg, 10 % kræver ambulant besøg, mens 5 % kræver indlæggelse. Sekretariatet ændrer derfor frekvensen for fordeling af behandlingskrævende anfald, så dette stemmer overens med klinikerne estimerer.

Ansøger har antaget, at et hospitalsbesøg ved svære anfald på hoved og hals vil vare 8 timer. Fagudvalget vurderer, at en indlæggelse på 24 timer for svære anfald på hoved og hals er mere realistisk. Derfor ændrer sekretariatet en indlæggelse til at vare 24 timer. Sekretariatet accepterer derudover ikke anvendelsen af enhedsomkostning pr. time for en læge på 699,50 kr. Denne enhedsomkostning ændrer sekretariatet til 780 DKK pr. time, jf. Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger. Disse ændringer har minimal betydning for resultatet af analysen.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer frekvensen for andel af anfald der behandles medicinsk, varigheden af en indlæggelse på svære anfald på hoved og hals samt



frekvensen for fordelingen af behandlingskrævende anfald. Derudover ændrer sekretariatet også enhedsomkostning pr. time for en læge til 780 kr. i sekretariatets hovedanalyse.

2.2.4 Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af administration af lægemidler og inkluderer den effektive tid på hospitalet og transport i forbindelse med kontrol og medicinudlevering på hospitalet. Ansøger vælger derudover at inkludere omkostninger til patienttid for behandling af anfald, hvilket indbefatter den effektive tid på hospitalet, ventetid og transport. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 191,48 DKK pr. time og patienttransportomkostninger på 1,98 DKK pr. km. Hertil har ansøger antaget, at patienterne har 40 km til og fra hospitalet, og at dette vil tage patienterne 40 minutter at køre.

Ansøgers estimerede patienttid kan ses i Tabel 6.

Tabel 6: Ansøgers estimat af effektiv patienttid.

| | Patienttid [minutter] |
|------------------------------|-----------------------|
| Administration af lægemidlet | 20 |
| Kontrolbesøg | 60 |
| Medicinudlevering | 30 |
| Anfaldsbehandling | 480 (8 timer) |

Sekretariatets vurdering

Ansøger anvender en enhedsomkostningen for patienttid på 191,48 DKK pr. time. Denne enhedsomkostning ændrer sekretariatet til 179 DKK pr. time, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Sekretariatet ændrer også her varigheden på en indlæggelse til 24 timer. Da sekretariatet også inkluderer lægebesøg og ambulante besøg i sekretariatets hovedanalyse, da antager sekretariatet, at et lægebesøg og et skadestuebesøg varer 1 time hver.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer timeomkostningen til 179 kr., varighed af en indlæggelse til 24 timer i sekretariatets hovedanalyse samt inkluderer patienttid til lægebesøg og ambulante besøg.

2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:



- Administrationer pr. uge for subkutan C1-esteraseinhibitor +/- 10 %
- Lægemiddelpris for C1-esteraseinhibitor (Berinert) +/- 10 %
- Andel af kvinder i HAE-populationen +/- 10 %
- Effekt af i.v. C1-esteraseinhibitor +/- 10 %
- Diskonteringsrate på 0 %
- Dosis på 40 IE/kg for subkutan C1-esteraseinhibitor
- Effekt af i.v. C1-esteraseinhibitor og subkutan C1-esteraseinhibitor er ens
- Ekskludering af patienttid og transportomkostninger
- Anvendelse af DRG-takster til estimering af omkostninger til behandling af anfald

Sekretariatets vurdering

Ansøger har inkluderet en række følsomhedsanalyser for at undersøge analysens usikkerheder. Da der er stor usikkerhed omkring effekten af i.v. C1-esteraseinhibitor, vælger sekretariatet at præsentere følsomhedsanalysen vedr. ens effekt af intervention og komparator. Derudover præsenterer sekretariatet også følsomhedsanalysen vedr. anvendelsen af DRG-takster.

Sekretariatet udarbejder yderligere en følsomhedsanalyse, hvor effekten af i.v. C1-esteraseinhibitor ændres til øvre grænse indenfor estimatets 95 % konfidensinterval, svarende til en anfaldsreduktion på 71,3 %.

Ansøger argumenterer for, at subkutan C1-esteraseinhibitor også kan administreres i en dosis på 40 IE/kg. Denne dosis er også testet i COMPACT-studiet. Denne dosis er dog ikke godkendt samtidig med at produktresumeeet ikke nævner muligheden for dosisreduktion af subkutan C1-esteraseinhibitor. I COMPACT-studiet reducerede en dosis på 40 IE/kg anfaldsfrekvensen med 55 %. Dette vil blive inkluderet i en følsomhedsanalyse.

Sekretariatet vælger at præsentere følsomhedsanalyserne vedr. anvendelse af DRG-takster, to følsomhedsanalyser, hvor effekten af komparator ændres og en følsomhedsanalyse, hvor dosis for subkutan C1-esteraseinhibitor sættes til 40 IE/kg.

2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 7 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.



Tabel 7: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

| Basisantagelser | Ansøger | Sekretariatet |
|--|--|---|
| Komparator | I.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | Både i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) og i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) |
| Tidshorizont | 5 år | 5 år |
| Diskonteringsrate | 4 % | 4 % |
| Inkluderede omkostninger | Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Omkostninger til anfaldsbehandling Patient- og transportomkostninger | Lægemiddelomkostninger Omkostninger til anfaldsbehandling Patient- og transportomkostninger |
| Dosering | | |
| Subkutan C1-esteraseinhibitor | 60 IE/kg | 60 IE/kg |
| I.v. C1-esteraseinhibitor | 1500 IE | 1500 IE |
| Andel af anfald, der kræver medicinsk behandling | 100 % | 85 % |
| Behandlingskrævende anfald | Indlæggelse: 1,25 % (svarende til 5 % af svære anfald) | Lægebesøg: 2 % Ambulant besøg: 10 % Indlæggelse: 5 % |
| Inkludering af spild | Nej | Nej |



3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Ændret komparator til at være både i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) og i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert)
- Ekskludering af omkostninger til kontrol og medicinudlevering
- Ændret andel af anfald, der kræver medicinsk behandling
- Ændret frekvens for fordelingen af behandlingskrævende anfald
- Ændret varighed for indlæggelse af svære anfald på hoved og hals
- Ændret enhedsomkostningen for lægetid
- Ændret enhedsomkostningen for patienttid

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [redacted] DKK sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) over en tidshorizont på 5 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 15,0 mio. DKK.

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [redacted] DKK sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) over en tidshorizont på 5 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 15,2 mio. DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 8 og Tabel 9.

Tabel 8: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze), DKK, diskonterede tal.

| | Subkutan C1-esteraseinhibitor | I.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | Inkrementelle omkostninger |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Omkostninger til anfaldsbehandling | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Patientomkostninger | 37.148 | 54.450 | -17.302 |
| Totale omkostninger | [redacted] | [redacted] | [redacted] |



Tabel 9: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert), DKK, diskonterede tal.

| | Subkutan C1-esteraseinhibitor | I.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) | Inkrementelle omkostninger |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger | ████████ | ████████ | ████████ |
| Omkostninger til anfaldsbehandling | ████████ | ████████ | ████████ |
| Patientomkostninger | 37.148 | 54.450 | -17.302 |
| Totale omkostninger | ████████ | ████████ | ████████ |

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse på effekten af komparator samt anvendelse af DRG-takster til estimering af omkostninger til behandling af anfald, se Tabel 10.



Tabel 10: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

| Scenarie | Inkrementelle omkostninger |
|--|----------------------------|
| Komparator: I.v. C1-esterase- inhibitor (Cinryze) | |
| Resultatet af hovedanalysen | ████████ |
| Effekt af i.v. C1-esteraseinhibitor og subkutan C1-esteraseinhibitor er ens – 84 % | ████████ |
| Effekt af i.v. C1-esteraseinhibitor – 71,3 % | ████████ |
| Anvendelse af DRG-takster til estimering af omkostninger til behandling af anfald | ████████ |
| Dosis på 40 IE/kg for subkutan C1-esteraseinhibitor | ████████ |
| Komparator: I.v. C1-esterase- inhibitor (Berinert) | |
| Resultatet af hovedanalysen | ████████ |
| Effekt af i.v. C1-esteraseinhibitor og subkutan C1-esteraseinhibitor er ens – 84 % | ████████ |
| Effekt af i.v. C1-esteraseinhibitor – 71,3 % | ████████ |
| Anvendelse af DRG-takster til estimering af omkostninger til behandling af anfald | ████████ |
| Dosis på 40 IE/kg for subkutan C1-esteraseinhibitor | ████████ |



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at subkutan C1-esteraseinhibitor vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Subkutan C1-esteraseinhibitor bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Subkutan C1-esteraseinhibitor bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har estimeret, at der på nuværende tidspunkt er 28 HAE-patienter i Danmark, som modtager forebyggende behandling. Ansøger forventer, at dette patientantal vil stige til 33 patienter i år 5, såfremt subkutan C1-esteraseinhibitor anbefales. Ansøger antager, at 5 patienter behandles med danazol, og 3 patienter behandles med tranexamsyre, og at disse patienter vil fortsætte på danazol og tranexamsyre, uanset om subkutan C1-esteraseinhibitor anbefales. Samtidig antager ansøger også, at ingen patienter vil behandles med lanadelumab, uanset om subkutan C1-esteraseinhibitor anbefales.

Tabel 11 viser estimatet af antal patienter årligt i budgetkonsekvenserne.



Tabel 11: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år.

| Anbefales | | | | | |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|
| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Subkutan C1-esteraseinhibitor | 7 | 14 | 20 | 23 | 25 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor | 13 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| Danazol | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Tranexamsyre | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Lanadelumab | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Anbefales ikke | | | | | |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|
| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Subkutan C1-esteraseinhibitor | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor | 18 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Danazol | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Tranexamsyre | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Lanadelumab | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Sekretariatets vurdering

Da ansøger forventer, at der ikke vil være skift af patienter på danazol og tranexamsyre vælger sekretariatet at ekskludere disse patienter fra budgetkonsekvensanalysen, da formålet med budgetkonsekvensanalysen er at belyse de inkrementelle forskelle i budgetkonsekvenserne mellem de to scenarier.

Fagudvalget er uenig i ansøgers fordeling af patienter i begge scenarier. Fagudvalget estimerer, at der aktuelt er 30 HAE-patienter i forebyggende behandling, heraf 5 patienter på danazol, 7 patienter på tranexamsyre, 5 patienter på i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze), 6 patienter på i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert), 3 patienter på subkutan C1-esteraseinhibitor og 4 patienter på lanadelumab. Samtidig forventer fagudvalget, at flere HAE-patienter vil opstartes i behandling med lanadelumab i fremtiden, da lanadelumab har et fordelagtigt behandlingsinterval samt let administrationsform. Fagudvalget forventer endvidere at en del af de patienter, som allerede er i behandling med i.v. C1-esteraseinhibitor vil



skifte over til lanadelumab uanset om subkutan C1-esteraseinhibitor anbefales eller ej. Derfor vurderer fagudvalget, at 75 % af patienterne, der modtager subkutan behandling, vil ende på lanadelumab, hvis subkutan C1-esteraseinhibitor anbefales. Samtidig antages det, at 61 % af patienterne på lanadelumab dosisjusteres til behandling hver 4. uge. Andelen af patienter, der dosisjusteres, er usikkert, hvorfor der er risiko for, at budgetkonsekvenserne er overestimeret.

Ansøger antager, at ingen patienter i år 3, 4 og 5 vil være på behandling med i.v. C1-esteraseinhibitor. Fagudvalget vurderer, at der stadig vil være patienter, som foretrækker intravenøs behandling fremfor subkutan behandling, fordi de føler sig trygge ved denne behandling. Derfor vurderer fagudvalget, at ca. 20 % af HAE-patienter vil fortsætte i behandling med i.v. C1-esteraseinhibitor.

Tabel 12 viser sekretariatets estimerede antal patienter årligt i budgetkonsekvenserne, hvor patienter på danazol og tranexamsyre ekskluderes fra analysen.

Tabel 12: Sekretariatets estimerede antal patienter pr. år

| Anbefales | | | | | |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|
| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Subkutan C1-esteraseinhibitor | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Lanadelumab | 5 | 7 | 11 | 11 | 11 |

| Anbefales ikke | | | | | |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|
| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Subkutan C1-esteraseinhibitor | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Lanadelumab | 4 | 11 | 15 | 15 | 15 |

Grundet administrationsformen forventes yderligere ca. 30 nye HAE-patienter at ville foretrække forebyggende behandling, jf. protokollen. Heraf forventer fagudvalget, at 75 % af patienter vil behandles med lanadelumab, mens 25 % vil behandles med subkutan C1-



esteraseinhibitor, hvis subkutan C1-esteraseinhibitor anbefales. Sekretariatet udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, der inkluderer dette scenarie. Hertil inkluderes 30 patienter, som på nuværende tidspunkt er i anfaldsbehandling, men som vil skifte over til forebyggende behandling med lanadelumab i scenariet, hvor subkutan C1-esteraseinhibitor ikke anbefales.

Tabel 13 viser sekretariatets estimat af for det potentielt øgede patientantal i budgetkonsekvenserne.

Tabel 13: Sekretariatets estimat for det potentielt øgede patientantal pr. år

| Anbefales | | | | | |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|
| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Subkutan C1-esteraseinhibitor | 5 | 7 | 9 | 10 | 12 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Lanadelumab | 8 | 15 | 26 | 30 | 34 |
| Anfaldsbehandling | 25 | 20 | 10 | 5 | 0 |

| Anbefales ikke | | | | | |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|
| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
| Subkutan C1-esteraseinhibitor | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| I.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| Lanadelumab | 9 | 21 | 35 | 41 | 45 |
| Anfaldsbehandling | 25 | 20 | 10 | 5 | 0 |

Sekretariatet udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor danazol og tranexamsyre ekskluderes, og fordelingen af patienter ændres, så dette stemmer overens med fagudvalgets vurdering. Sekretariatet udarbejder derudover en følsomhedsanalyse, der inkluderer 30 ubehandlede patienter, som er kandidater til forebyggende behandling.



4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Fordeling af patienter
- Ekskludering af patienter der behandles med danazol og tranexamsyre

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af subkutan C1-esteraseinhibitor vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 14. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 15 mio. DKK i år 5.

Tabel 14: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for det nuværende patientantal, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anbefales | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Anbefales ikke | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale budgetkonsekvenser | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med inkludering af yderligere 30 nye ubehandlet HAE-patienter, vil budgetkonsekvenser resultere i ca. [REDACTED] DKK i år 5, se Tabel 15. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 44 mio. DKK i år 5.

Tabel 15: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for det potentielt øgede patientantal, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anbefales | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Anbefales ikke | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale budgetkonsekvenser | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



5. Diskussion

Behandling med subkutan C1-esteraseinhibitor er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger pr. patient sammenlignet med behandling med både i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) og i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert). De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for subkutan C1-esteraseinhibitor.

5.1 Usikkerheder

Der er en vis usikkerhed omkring effekten af komparator, da der er risiko for, at effekten for i.v. C1-esteraseinhibitor er underestimeret i analysen grundet brugen af indirekte data, hvor subkutan C1-esteraseinhibitor sammenlignes med 1000 IE i.v. C1-esteraseinhibitor. I dansk klinisk praksis anvendes en dosis på 1500 IE, hvorfor man kan forvente at effekten af komparator reelt vil være bedre end antaget i denne analyse. Det betyder, at antallet af anfald er estimeret for højt, og at der dermed indgår for mange omkostninger til anfaldsbehandling for komparator. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger underestimeret. I sekretariatets følsomhedsanalyser ses det, at de inkrementelle omkostninger stiger, hvis man øger effekten af komparator. Hvis man antager, at både subkutan C1-esteraseinhibitor og i.v. C1-esteraseinhibitor har ens effekt, stiger de inkrementelle omkostninger ca. [REDACTED] DKK pr. patient for sammenligningen med både i.v. C1-esteraseinhibitor (Berinert) og i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze).

De inkrementelle omkostninger pr. patienter reduceres betydeligt, hvis patienterne på subkutan C1-esteraseinhibitor kun behandles med en dosis på 40 IE/kg på trods af, at patienter vil få flere anfald sammenlignet med 60 IE/kg. Dette skyldes, at de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for subkutan C1-esteraseinhibitor.



6. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af C1-esterase-inhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem. :1–14.
2. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo JP, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [internet]. 2019;15(1):1–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0328-3>
3. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–40.
4. Zuraw BL, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, et al. Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of. 2010;513–22.
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852–61.



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor (Cinryze) over en tidshorisont på 5 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

| | Subkutan C1-esteraseinhibitor | I.v. C1-esteraseinhibitor | Inkrementelle omkostninger |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Lægemiddelomkostninger | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Hospitalsomkostninger | 6.477 | 6.477 | 0 |
| Omkostninger til anfaldsbehandling | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Patientomkostninger | 37.975 | 43.187 | -5.212 |
| Totale omkostninger | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af subkutan C1-esteraseinhibitor vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 17.

Tabel 17: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anbefales | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Anbefales ikke | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale budgetkonsekvenser | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Amgros I/S
 Dampfærgevej 22
 2100 København Ø
 Danmark
 T +45 88713000
 F +45 88713008
 Medicin@amgros.dk
 www.amgros.dk

Forhandlingsnotat

| | |
|------------------------------------|--|
| Dato for behandling i Medicinrådet | 26.08.2020 |
| Leverandør | CSL-Behring |
| Lægemiddel | Berinert, C1-esteraseinhibitor (human). 2000 IE + 3000 IE, SC |
| EMA-indikation | Berinert til subkutan injektion er indiceret til profylakse af tilbagevendende anfald af hereditært angioødem (HAE) hos unge og voksne patienter med mangel på C1-esteraseinhibitor. |

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på Berinert ved genforhandling af prisen:

| Lægemiddel | Styrke/dosis | Pakningsstørrelse | AIP | Tidligere SAIP | Forhandlet SAIP | Rabatprocent ift. AIP |
|------------|--------------|-------------------|--------|----------------|-----------------|-----------------------|
| Berinert | 2.000 IE | 1 stk. | 23.320 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Berinert | 3.000 IE | 1 stk. | 34.980 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

Den kommende aftale er betinget af en anbefaling til indikationen. I starten er kun 2000 IE tilgængelig på markedet. 3.000 IE vil blive inkluderet, så snart den er tilgængelig i Danmark. Denne aftale vil løbe indtil 30.09.2020, hvor den kommende rammeaftale kan starte baseret på det publicerede udbud.

Der er samtidig publiceret et udbud på Berinert s.c. og Takhzyro s.c., hvor leverandørerne kan byde ind med overstående pris eller en lavere pris. Rammeaftalen for dette udbud vil løbe indtil 30.09.2021, eller indtil der bliver publiceret et udbud baseret på den kommende behandlingsvejledning for hereditært angioødem (HAE).



Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi i anden omgang har opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[Redacted text block]

Konklusion

[Redacted text block]

Relation til markedet

Medicinerådet besluttede på rådsmødet i april 2020, at der vil blive udarbejdet en behandlingsvejledning for lægemidler til behandling af HAE. Dermed vil der blive udarbejdet en direkte sammenligning mellem lanadelumab (Takhzyro) og Berinert, hvorved konkurrencen vil blive tydelig.

Leverandørerne af de subkutane formuleringer har mulighed for at give en mere konkurrencedygtig pris i det kommende udbud med aftalestart den 01.10.2020.

Aktuelle årspriser

| Lægemiddel | Dosis | Doserings-frekvens | Frekvens pr. år | Årlig dosis* (IE) | SAIP pr. IE (DKK) | SAIP pr. dosis (DKK) | Pris for 52 ugers behandling |
|------------|----------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------------|------------------------------|
| Berinert | 60 IE/kg | Hver 3,5 dag | 104 | 4.387 | | | |
| Berinert | 40 IE/kg | Hver 3,5 dag | 104 | 2.925 | | | |

*vægt brugt i den sundhedsøkonomiske afrapportering: 73,12 kg.

| Lægemiddel | Anbefalet dosis | Doserings-frekvens | Frekvens pr. år. | Årlig dosis | SAIP pr. dosis (DKK) | Pris for 52 ugers behandling |
|------------|-----------------|--------------------|------------------|-------------|----------------------|------------------------------|
| Takhzyro | 300 mg | Hver 2. uge | 26 | 7.800 mg | | |
| Takhzyro | 300 mg | Hver 4. uge | 16 | 4.800 mg | | |
| Cinryze | 1.500 IE | Hver 3,5 dag | 104 | 156.000 IE | | |

CSL Behring main objections and comments on conclusions and assumptions in the HE report provided by the Medicines council secretariat

The assumed dosing regimen and treatment cost of Berinert® SC in the Sundhedsøkonomisk af rapportering (HE report) provided by the Medicinrådet (MR) secretariat

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Summary of the phase III COMPACT trial data on dosing regimen 40 IU/kg BW, twice weekly

In the phase III COMPACT trial patients had to have 4 or more attacks over a 2-months period within 3 months before screening to be included. During the run-in period, the mean (\pm SD) number of attacks per month, normalised for the number of days that the patient received the corresponding drug or placebo, was 4.6 ± 2.2 for the 40 IU treatment sequences and 4.0 ± 2.0 for the 60 IU treatment sequences.

In the study patients were treated with 40 IU/kg bw or 60 IU/kg bw twice weekly. The mean difference, as compared with placebo, was -2.42 attacks per month (95% CI, -3.38 to -1.46) with 40 IU and -3.51 attacks per month (95% CI, -4.21 to -2.81) with 60 IU ($P > 0.001$ for both comparisons). No significant difference was seen between the 40-IU and 60- IU treatment sequence. This corresponds to a median reduction of 89% and 95% for the 40 IU/kg bw vs 60 IU/kg bw Berinert® SC respectively compared to placebo.

For the secondary endpoints, the percentage of patients who had a response was 76% in the 40 IU-group and 43% had at least a 90% reduction in attacks. 53% of the patients in the 40-IU group had less than one attack per month and 38% of the patients were attack-free.

In the OLE study the median attack rate was 0.09 (0.0 to 4.0) and 0.11 (0.0 to 3.4) attacks per month (corresponding to 1.0 (0.0 to 48.0) and 1.3 (0.0 to 40.6) attacks per year) for patients in the 60 IU/kg and 40 IU/kg respectively. In the 40 IU/kg group 43.5% of the patients had an attack frequency of less

than 1 attack per year. 56.5% of the patients in the 40 IU/kg group used less than 1 rescue medication per year and 50% used no rescue medication. In a post-hoc analysis exposed to 40 IU/kg Berinert® SC for more than 2 years, 76.2% of the patients were completely attack-free month 25-30 and the same percentage did not use any rescue medication.

Taken together, In the COMPACT study and the long-term follow-up of the study it is demonstrated that 40 IU/kg bw Berinert® SC lowers the attack rate as compared with placebo and that the effect is durable with a sustained reduction in HAE attacks and the need for rescue medication.

The sensitivity analysis in the HE report provided by the secretariat assuming a 71,3% reduction in HAE attacks with the comparator (C1-INH IV) instead of 50,8% attack reduction in the base case scenario

CSL Behring's base case used an attack rate reduction for C1-INH IV of 50.8% and the secretariat has chosen to use the upper CI limit from the CHANGE study on C1-INH IV of 71.3% in a sensitivity analysis. The secretariat refers to Danish clinical practice and that patients treated today consume 1500 IU IV twice weekly, which is more than in the CHANGE study. The Secretariat suggests that the model in the base case potentially underestimates the clinical effect of C1-INH IV with regards to HAE attack reduction (frequency). A 71.3% HAE attack reduction in patients treated prophylactically with C1-INH IV seems very unrealistic in comparison to an 84% reduction for Berinert® SC patients since there is also the same potential underestimation of the clinical effect on attack rates in the COMPACT study with Berinert® SC. To our knowledge, there is no robust clinical evidence demonstrating such high efficacy of C1-INH IV and rationale to believe that it is realistic based on the products pharmacokinetic properties. A reasonable sensitivity analysis should then also make assumptions on superior efficacy of Berinert® SC.

Given the very convincing clinical data of Berinert® SC also dosed 40 IU/kg BW, twice weekly from clinical studies and clinical practice there is a reason to believe the efficacy of Berinert® SC is underestimated in the model (further described above).

In the budget impact models provided by the MR secretariat, there are general assumptions that 75% of future patients on subcutaneous, prophylactic treatment of HAE attacks would be using lanadelumab, while only 25% will be treated with Berinert® SC

This assumption is justified by less frequent dosing of lanadelumab compared to Berinert SC. CSL Behring does not agree with this conclusion since dosing frequency is not the only critical factor when choosing treatment option for the concerned patient population.

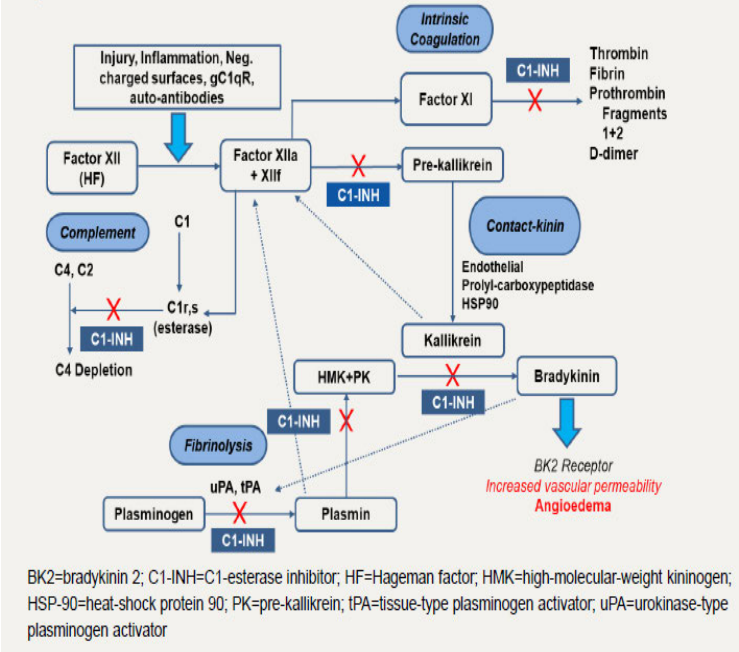
Apart from efficacy data at least on par with lanadelumab, Berinert® SC does also offer a well established safety profile supported by over 40 years of use of C1-INH in the concerned patient population. According to international guidelines, C1-INH is recommended to be used for treatment of HAE attacks in children under the age of 12. In addition. It is also the preferred therapy for HAE attacks during pregnancy and lactation (Maurer 2018). For these patient groups, lanadelumab is not even approved for use.

Women are overrepresented among HAE patients and are in general more affected by HAE than men with more frequent and severe attacks (Nordenfelt 2016). Long-term safety data in subgroups such as women in childbearing age is considered critical where new molecules with limited safety data (such as monoclonal antibodies) may not be indicated for use.

Berinert® SC is the only subcutaneous treatment for routine prevention of HAE attacks that replaces the missing protein (C1-INH) and therefore minimizes any possible additional risks of C1-INH

deficiency in the body. Apart from inhibiting the formation of bradykinin, C1-inhibitor is also involved in many other molecular pathways with known and less known physiological effects:

Figure 1: Molecular pathways regulated by C1-INH



Hence, Berinert® SC targets the root cause of HAE by replacing the missing or dysfunctional C1-INH, while other HAE treatments may only target on step in the kallikrein-kinin cascade.

In the US, where both C1-INH for subcutaneous use and lanadelumab is available for routine prophylaxis of HAE attacks, there is still a significant use of C1-INH SC which confirms that the assumptions on the matter in the HE report is questionable.

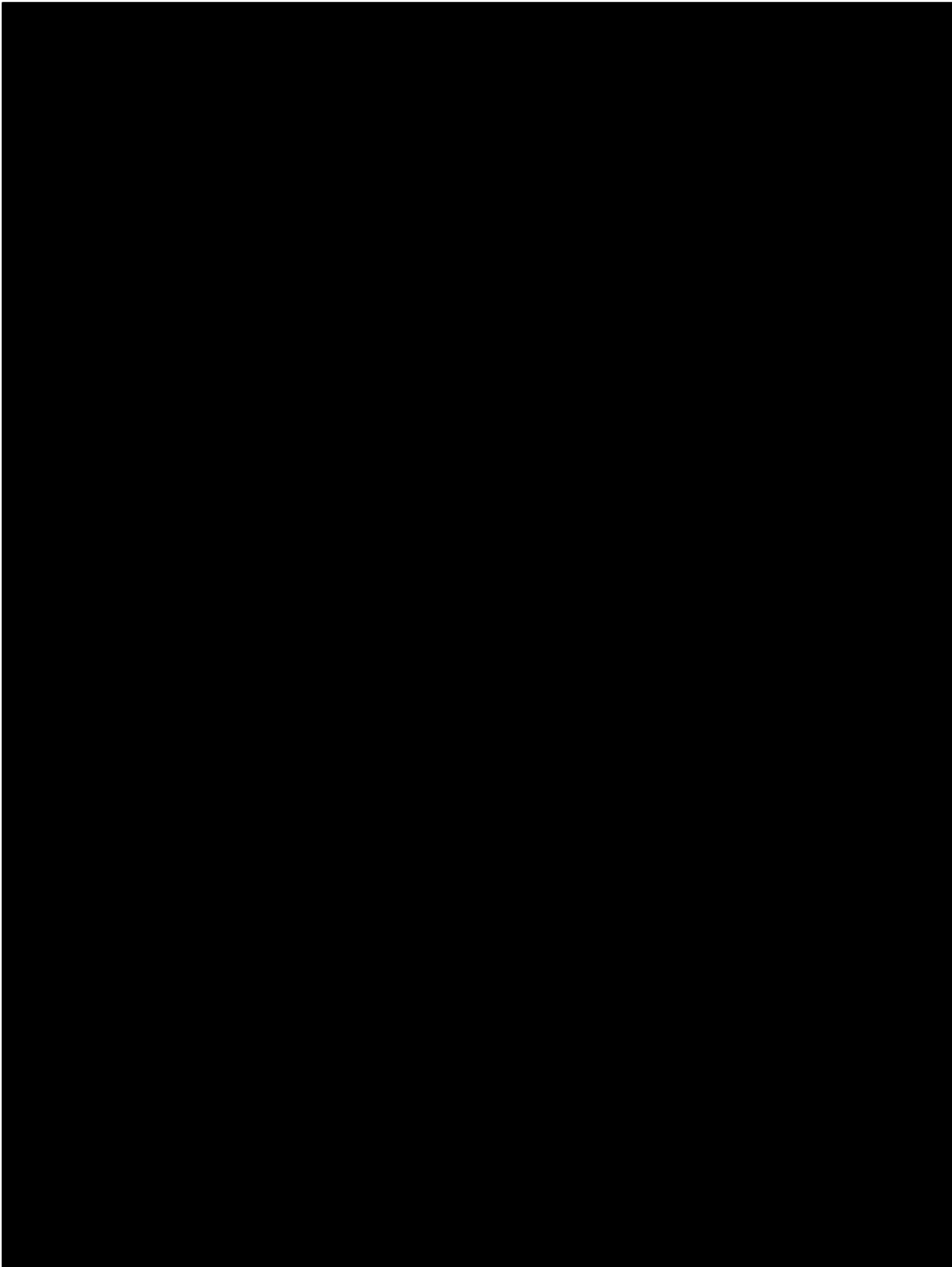
The HE report provided by the secretariat states that 61 % of all patients treated with lanadelumab is assumed to administer the product once monthly.

There are no published data demonstrating the percentage of patients, or which patient segment that should benefit from once monthly treatment with lanadelumab and therefore this assumption is very questionable.



The Secretariat’s clinicians estimated that 85% of all HAE attacks require medical treatment.

CSL Behring wants to clarify that international treatment guidelines suggest that all (100 %) of HAE attacks should be treated on demand (Maurer 2018).





Fra: [Camilla Nybo Holmberg](#)
Til: Erik.Ahlzen@cslbehring.com
Cc: [Jesper Skov Neergaard](mailto:Jesper.Skov.Neergaard@dbs.amgros.dk); dbs@amgros.dk; ljn@amgros.dk
Emne: SV: Udkast til afrapportering for subkutan Berinert
Dato: 19. maj 2020 11:18:00
Vedhæftede filer: [image001.png](#)

Kære Erik,

Mange tak for jeres kommentarer.

Sekretariatet vælger at udarbejde en ekstra følsomhedsanalyse, som antager en dosis på 40 IE/kg samt en anfaldsreduktion på 55%, jf. COMPACT. Derudover vil vi uddybe, at andelen af patienter, der bliver dosisreduceret på lanadelumab, er usikkert, hvilket kan have betydning for budgetkonsekvenserne. Dette betyder, at der er risiko for, at budgetkonsekvenserne er overestimeret.

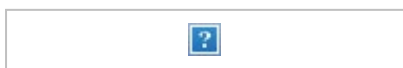
Mange hilsner

Camilla Nybo Holmberg

Sundhedsøkonom
Cand.scient.med
+45 61 14 70 57
cnh@medicinraadet.dk

Medicinrådet

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



[Medicinrådets behandling af personoplysninger](#)

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Fra: Erik.Ahlzen@cslbehring.com <Erik.Ahlzen@cslbehring.com>

Sendt: 18. maj 2020 16:26

Til: Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>

Cc: Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>; dbs@amgros.dk; ljn@amgros.dk

Emne: SV: Udkast til afrapportering for subkutan Berinert

Hej Camilla,



Med vänlig hälsning,
Erik Ahlzén

Från: Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>

Skickat: den 14 maj 2020 14:54

Till: Ahlzen, Erik SE/STO <Erik.Ahlzen@cslbehring.com>

Kopia: Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>

Ämne: [EXT] SV: Udkast til afrapportering for subkutan Berinert

EXTERNAL: This email originated from outside of the organization. Do not click any links or open any attachments unless you trust the sender and know the content is safe.

Hej Erik,

Vi rykker jeres frist for høringssvar til mandag d. 18. maj 2020. Dog skal I være opmærksomme på, at hvis jeres høringssvar giver anledning til ændringer i den sundhedsøkonomiske afrapportering, kan dette få betydning for jeres forhandling med Amgros.

Mange hilsner

Camilla Nybo Holmberg

Sundhedsøkonom

Cand.scient.med

+45 61 14 70 57

cnh@medicinraadet.dk

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Fra: Erik.Ahlzen@cslbehring.com <Erik.Ahlzen@cslbehring.com>

Sendt: 14. maj 2020 12:35

Til: Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>

Cc: Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>

Emne: SV: Udkast til afrapportering for subkutan Berinert

Hej Camilla,

Vi önskar uppskov med en dag till måndagen den 18 maj för att kommentera och ställa eventuella frågor. Detta ger oss totalt en vecka att förbereda svar och är fortfarande innan vår bokade möte med Amgros som sker på tisdagen den 19 maj.

Bekräfta gärna om detta ör Ok för er!

Med venlig hilsning,
Erik Ahlzén

Från: Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>

Skickat: den 11 maj 2020 12:09

Till: Ahlzen, Erik SE/STO <Erik.Ahlzen@cslbehring.com>

Kopia: Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>

Ämne: [EXT] Udkast til afrapportering for subkutan Berinert

EXTERNAL: This email originated from outside of the organization. Do not click any links or open any attachments unless you trust the sender and know the content is safe.

Kære Erik,

Hermed udkast til afrapportering for subkutan Berinert. Grundet de særlige omstændigheder med den sene godkendelse af den sundhedsøkonomiske del af ansøgningen i forhold til den kliniske del af ansøgningen, har I frist for at indgive jeres høringssvar **fredag d. 15. maj 2020**. I må også gerne meddele, hvis I ikke har kommentarer.

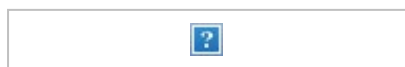
Mange hilsner

Camilla Nybo Holmberg

Sundhedsøkonom
Cand.scient.med
+45 61 14 70 57
cnh@medicinraadet.dk

Medicinrådet

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



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

This email, including any attachments, is confidential and contains proprietary content and may be legally privileged. This transmission is intended only for the designated recipient(s), and any duplication or distribution, in any form or part, without the written consent of the sender is strictly prohibited. Any confidentiality or privilege is not waived or lost if this email has been sent to you by mistake, in which case you should not read, copy, adapt, use or disclose this message. If you've received this email by mistake, please delete the message, disregard its contents and notify the sender of

the mistake. Any personal information in this email must be handled in accordance with applicable privacy laws.

This email, including any attachments, is confidential and contains proprietary content and may be legally privileged. This transmission is intended only for the designated recipient(s), and any duplication or distribution, in any form or part, without the written consent of the sender is strictly prohibited. Any confidentiality or privilege is not waived or lost if this email has been sent to you by mistake, in which case you should not read, copy, adapt, use or disclose this message. If you've received this email by mistake, please delete the message, disregard its contents and notify the sender of the mistake. Any personal information in this email must be handled in accordance with applicable privacy laws.

Jesper Skov Neergaard

Fra: Heidi Møller Johnsen
Sendt: 6. marts 2020 13:45
Til: Erik.Ahlzen@cslbehring.com
Cc: Jesper Skov Neergaard; Camilla Nybo Holmberg
Emne: SV: Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi for Berinert SC

Hej Erik

Vurderingsrapporten for subkutan C1-esteraseinhibitor har ikke haft til formål at sammenligne subkutan berinert med lanadelumab. Da der ikke er lavet en formel sammenligning af de to lægemidler finder vi ikke anledning til at ændre rapporten på baggrund af jeres kommentarer.

Årsagen til at kategoriseringen af effektmålet ”procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline” er forskellig for de to lægemidler er, at data for anfaldsfrekvens er analyseret forskelligt i de inkluderede studier. Som det fremgår af tabellen er det muligt for lanadelumab at beregne den relative effektforskel med tilhørende konfidensintervaller, mens dette ikke er muligt i vurderingen af subkutan berinert. Kategoriseringerne er derfor i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.

Med venlig hilsen

Heidi Møller Johnsen

Sundhedsvidenskabelig chefkonsulent
cand.scient.med.
+45 29 47 72 21
hjo@medicinraadet.dk

Medicinrådet

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



[Medicinrådets behandling af personoplysninger](#)

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Fra: Erik.Ahlzen@cslbehring.com <Erik.Ahlzen@cslbehring.com>
Sendt: 4. marts 2020 15:53
Til: Heidi Møller Johnsen <HJO@medicinraadet.dk>
Cc: Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>; Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>
Emne: SV: Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi for Berinert SC

Hej Heidi,

Här kommer vår kommentarer på rapporten rörande utvärdering av kliniskt mervärde för Berinert SC. Dessa kommentarer rör utvärderingen av effektmåttet anfaldsfrekvens för Berinert SC respektive Takhzyro. Nedan motivering är på engelska.

We are questioning the conclusions with regards to the clinical efficacy endpoint "Anfaldsfrekvens" defined as "Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline (- 20 %)".

"Anfaldsfrekvens" defined as "Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline (- 20 %)". We agree that the supportive documentation; an indirect comparison published by Bernstein et al, support the conclusions made by the medicines council:

| | | | | | | | |
|-----------------|---|--------|------------------------|------------------------------|---------------|------------------------|------------------------------|
| Anfaldsfrekvens | Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline (- 20 %) | Vigtig | -32,8 % (-51,2; -14,4) | Merværdi af ukendt størrelse | Inlet estimat | Kan ikke kategoriseres | Merværdi af ukendt størrelse |
|-----------------|---|--------|------------------------|------------------------------|---------------|------------------------|------------------------------|

However, this outcome does not resonate with the conclusion made for lanadelumab reported in doc nr 64652: <https://medicinraadet.dk/media/12678/medicinraadets-vurdering-af-lanadelumab-til-forebyggende-behandling-af-arveligt-angiooedem-vers-10.pdf>

| | | | | | | | |
|---|--|--------|------------------|------------------------------|-------------------|---------------|---------------|
| Anfaldsfrekvens | Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline | Vigtig | -73 % (-87; -45) | Merværdi af ukendt størrelse | 0,27 (0,13; 0,55) | Stor merværdi | Stor merværdi |
| Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel: 20 | | | | | | | |
| Justeret: 10 % | | | | | | | |

Based on efficacy data from pivotal studies of Berinert SC and lanadelumab it is unreasonable to make the conclusion that lanadelumab would demonstrate superior efficacy versus Berinert SC since all other efficacy data of the two products could be considered comparable.

This is although the fact that the efficacy of Berinert SC was demonstrated in a study population of more severe ill patients compared to the HELP study.

To be included in the COMPACT study patients had to have four or more attacks over a 2-month period within 3 months before screening. In the HELP study patients with 1 or more attacks per 4 weeks were eligible for enrollment. The mean attack rate per month during the run-in period was 4.0 in the 60 IU/kg group in the COMPACT study compared to a mean attack rate of 3.5 in the 300 mg every 2 weeks in the HELP study. Also indicating that the patient population in COMPACT study was more severely ill is that the mean number of attacks/month in the placebo group was 4.03 compared to 1.97 in the HELP study. Moreover, in the COMPACT study 71% of the patients in the placebo group had at least one severe attack compared to only 34% in the placebo-group in the HELP study.

Hence, the efficacy data from COMPACT will probably underestimate the efficacy compared to the data generated in HELP study.

Further, it's very unclear how the indirect comparison of efficacy data between Takhzyro and Cinryze IV was performed as it is not referenced in the final report on clinical added value of lanadelumab.

In contrast, CSL Behring has referenced to a published study of data from COMPACT and CHANGE where individual patient data from each trial were used to conduct an indirect comparison of the treatment effect (Bernstein et al.). Hence, the indirect comparison data supporting the application for Berinert SC must be perceived much more robust than the indirect comparison conducted for lanadelumab.

We also note that the report on clinical added value of lanadelumab refers to Bernstein et al although this study does not present any data for lanadelumab.

In summary, it seems very irrational that the clinical evidence available would support a more favorable conclusion for lanadelumab compared to Berinert SC with regards to the clinical endpoint "Anfaldsfrekvens" defined as "Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline (- 20 %)".

We would very much appreciate to hear you opinion on this matter.

Med vänlig hälsning,

Erik Ahlzén

Från: Heidi Møller Johnsen <HJO@medicinraadet.dk>

Skickat: den 19 februari 2020 17:08

Till: Ahlzen, Erik SE/STO <Erik.Ahlzen@cslbehring.com>

Kopia: Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>

Ämne: [EXT] Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi for Berinert SC

EXTERNAL: This email originated from outside of the organization. Do not click any links or open any attachments unless you trust the sender and know the content is safe.

Kære Erik

Sekretariatet fremsender hermed den endelige vurdering af lægemidlets værdi for subkutan Berinert, som Medicinrådet godkendte på rådsmødet i dag (19. februar 2020). Rapporten skulle egentlig have været sendt i høring hos jer for en uge siden, men pga. sygdom i sekretariatet er det glippet. Det beklager jeg, men I får som vanligt 14 dages svarfrist. Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle høringssvar inden den 4. marts 2020.

Med venlig hilsen

Heidi Møller Johnsen

Sundhedsvidenskabelig chefkonsulent

cand.scient.med.

+45 29 47 72 21

hjo@medicinraadet.dk

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

This email, including any attachments, is confidential and contains proprietary content and may be legally privileged. This transmission is intended only for the designated recipient(s), and any duplication or distribution, in any form or part, without the written consent of the sender is strictly prohibited. Any confidentiality or privilege is not waived or lost if this email has been sent to you by mistake, in which case you should not read, copy, adapt, use or disclose this message. If you've received this email by mistake, please delete the message, disregard its contents and notify the sender of the mistake. Any personal information in this email must be handled in accordance with applicable privacy laws.

Medicinrådets vurdering af human subkutan C1- esterase- inhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

| | |
|---------------------|------------------|
| Godkendelsesdato | 19. februar 2020 |
| Ikrafttrædelsesdato | 19. februar 2020 |
| Dokumentnummer | 70749 |
| Versionsnummer | 1.0 |

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2020

Indhold

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Lægemiddelinformationer..... | 3 |
| 2 | Medicinrådets konklusion..... | 3 |
| 3 | Forkortelser..... | 5 |
| 4 | Formål..... | 6 |
| 5 | Baggrund..... | 6 |
| 6 | Metode..... | 8 |
| 7 | Litteratursøgning..... | 8 |
| 8 | Databehandling..... | 9 |
| 9 | Lægemidlets værdi..... | 10 |
| 9.1 | Konklusion..... | 10 |
| 9.1.1 | Gennemgang af studier..... | 12 |
| 9.1.2 | Resultater og vurdering..... | 13 |
| 9.1.3 | Evidensens kvalitet..... | 16 |
| 10 | Andre overvejelser..... | 16 |
| 11 | Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau..... | 16 |
| 12 | Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau..... | 17 |
| 13 | Relation til eksisterende behandlingsvejledning..... | 17 |
| 14 | Referencer..... | 18 |
| 15 | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 19 |
| 16 | Versionslog..... | 20 |
| 17 | Bilag 1: GRADE-evidensprofiler..... | 21 |
| 17.1 | Cochrane Risk of Bias..... | 21 |
| 17.2 | GRADE-evaluering af evidenskvaliteten..... | 23 |

1 Lægemiddelinformationer

| Lægemidlets oplysninger | |
|--------------------------------|---|
| Handelsnavn | Berinert |
| Generisk navn | C1-esteraseinhibitor (human) |
| Firma | CSL Behring AB |
| ATC-kode | B06AC01 |
| Virkningsmekanisme | Berinert består af oprenset og koncentreret C1-esteraseinhibitor fra humant plasma. Administrationen af Berinert erstatter manglende eller dysfunktionelt C1-esteraseinhibitor hos patienten, hvorved genereringen af bradykinin begrænses. |
| Administration/dosis | Berinert er beregnet til subkutan administration. Den anbefalede dosis er 60 IU/kg, to gange om ugen (hver 3.-4. dag). |
| Indikation | Berinert til subkutan injektion er indiceret til profylakse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos unge og voksne patienter med mangel på C1-esteraseinhibitor. |
| Accelerated assessment | Ikke relevant, lægemidlet er ikke godkendt i central procedure hos EMA |
| Orhan drug | Ikke relevant, lægemidlet er ikke godkendt i central procedure hos EMA |
| Conditional approval | Nej |
| Øvrige indikationer | Ingen. Berinert til intravenøs injektion har indikation til behandling af akutte anfald og forebyggelse af anfald før et indgreb. |

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

CI: Konfidensinterval

EMA: *European Medicines Agency*

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HAE: Arveligt angioødem (*hereditary angioedema*)

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: Relativ risiko

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af subkutan human C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen af lægemidlets værdi og en omkostningsanalyse beslutter Medicinrådet, om subkutan human C1-esteraseinhibitor kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Arveligt angioødem (HAE)

HAE er en sjælden, arvelig tilstand præget af uforudsigelige anfald af hævelser i hud og slimhinder. HAE debuterer oftest i de første teenageår, men for nogle allerede i barndommen. HAE viser sig ved anfaldsvise hævelser i hud og slimhinder. 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 varer i gennemsnit tre dage uden behandling (nogle op til syv dage).

HAE kan potentielt være livstruende, hvis hævelserne f.eks. rammer de øvre luftveje [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. Funktionen af C1-esteraseinhibitor er at regulere kallikrein og bradykinin. Kallikrein og bradykinin frigives i kroppen som svar på skade eller en infektion. De forårsager lokale hævelser og smerte. Der findes to typer af HAE. Type I HAE er karakteriseret ved lav produktion af normalt 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-esteraseinhibitor. Ved mangel eller dysfunktion af C1-esteraseinhibitor produceres der for meget kallikrein og bradykinin, hvorved der opstår en kædereaktion, der kan få 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]. I 2014 opgjorde professor Anette Bygum HAE-patienterne i Danmark. Her var antallet 95 danske patienter tilhørende 31 danske familier med HAE type I og II [3]. Aktuelt er der registreret 109 patienter, som jævnligt kontrolleres på det Nationale Kompetencecenter for HAE på Odense universitetshospital. Samme opgørelse fra 2014 viste, at anfaldsfrekvensen varierede fra asymptomatiske patienter, patienter med et anfald om året og op til 84 anfald om året. Den gennemsnitlige frekvens lå på 17 anfald om året [3].

Den uforudsigelige og potentielt dødelige karakter af sygdommen 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 er for den enkelte patient uforudsigeligt. Det samme er sværhedsgraden. Foruden sygdomsaktivitet, frekvens og sværhedsgrad af anfald fylder sygdomsbyrden mellem anfaldene således rigtig meget for HAE-patienterne. Hvornår kommer det næste anfald, hvor er jeg under anfaldet, har jeg anfaldsmedicin i nærheden, og er jeg overhovedet i stand til at administrere medicinen selv? At leve med den uforudsigelige og potentielt livstruende sygdom HAE har derfor stor betydning for livskvaliteten med risiko for personlige omkostninger både i forhold til familie- og arbejdsliv. Flere patienter oplever f.eks. en stigmatisering som følge af hyppig behandling og anfald. 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.

Nuværende behandling

Behandlingsmål med den nuværende behandling er at minimere anfaldshyppigheden og/eller anfaldenes sværhedsgrad. Behandlingen opdeles i akut anfaldsbehandling og forebyggende behandling.

Til anfaldsbehandling anvendes enten intravenøs substitution af manglende funktionelt C1-esteraseinhibitor (Berinert/Cinryze/Ruconest) eller et bradykininblokerende præparat indeholdende icatibant (Firazyr), som administreres subkutan. Berinert og Cinryze er plasmaderiverede produkter, mens Ruconest indeholder rekombinant C1-esteraseinhibitor. Når anfaldet først er i gang og hævelsen dannet, kan det være sværere at påvirke varigheden og sværhedsgraden af anfaldet med medicin. For at medicinen har optimal effekt, skal denne derfor helst tages tidligst muligt i anfaldets udvikling. Ved rettidig behandling reduceres varigheden til ½-3 timer, og behandlingssvigt ses sjældent; dog vil det variere, hvilken anfaldsbehandling patienten har størst gavn af. Ved anfaldsdebut kan patienten ikke selv vurdere, om anfaldet udvikler sig i mild, moderat eller svær grad. Strategien er derfor at behandle alle anfald. De fysiske omgivelser og det psykiske stress, som patienten befinder sig i, når anfaldet debuterer, kan være en udfordring i forhold til den intravenøse selvadministration.

Til forebyggende behandling anvendes de to produkter Berinert og Cinryze. Begge produkter indeholder C1-esteraseinhibitor. Behandlingerne administreres intravenøst og oftest hver 3.-4. dag. Berinert doseres efter vægt, hvor standarddosis er 20 enheder/kg. En standardpatient på 75 kg behandles således med 1.500 enheder hver 3.-4. dag. I klinisk praksis optimeres behandlingen hos den enkelte patient afhængig af behandlingseffekt. Det sker typisk ved at ændre doseringsfrekvensen eller ved at øge dosis. Cinryze anvendes oftest i en fast dosis på 1.000 enheder hver 3.-4. dag.

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]. Der eksisterer 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 med anfaldsbehandling. Da alle disse faktorer varierer over tid, vurderes behovet for forebyggende behandling ved hvert kontrolbesøg. Patientens præferencer er også en væsentlig faktor. Flere patienter ser en barriere i den nuværende forebyggende behandling, da den administreres intravenøst. Derfor er det i dag overvejende patienter med hyppige anfald, som behandles forebyggende. Ud af de 120 danske patienter anslår fagudvalget, at ca. 30-40 patienter får forebyggende behandling. De fleste patienter administrerer selv deres anfaldsbehandling såvel som deres forebyggende behandling (eventuelt med hjælp fra pårørende). Patienter, der ikke selv behersker teknikken, behandles på lokalt sygehus.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Det virksomme indholdsstof i Berinert er C1-esteraseinhibitor, som oprenses og koncentrerer fra humant plasma. Administrationen af C1-esteraseinhibitor erstatter manglende eller dysfunktionelt C1-esteraseinhibitor hos patienten, hvorved genereringen af bradykinin begrænses, og risikoen for angioødemanfald mindskes. Berinert som intravenøs infusion har hidtil været anvendt som både anfaldsbehandling og forebyggende behandling. Denne vurdering omhandler Berinert til subkutan injektion som forebyggende behandling.

Den anbefalede dosis er 60 IU/kg s.c. to gange om ugen (hver 3.-4. dag).

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 21. juni 2019.

For effektmålene *anfaldsfrihed* og *anfaldsfrekvens* er sammenligningen foretaget ved en indirekte analyse ved brug af Buchers metode med placebo som fælles komparator. De indirekte analyser er foretaget ved brug af individuelle patientdata fra hvert af forsøgene og er siden publiceret [6]. For effektmålene *livskvalitet* og *bivirkninger* er sammenligningen narrativ.

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget er enige i ansøgers fremgangsmåde og vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget litteratursøgning efter publicerede, randomiserede studier med data på sammenligningen mellem subkutan og intravenøs C1-esteraseinhibitor som angivet i protokollen. Der blev identificeret 194 referencer, som blev screenet på titel-abstract-niveau. 14 referencer blev screenet på fuldtekstniveau, og heraf blev syv referencer fra tre kliniske studier inkluderet, hvoraf to studier indgår i den kvantitative analyse.

De kliniske studier, som vurderingen baseres på, er følgende:

| Titel | Forfatter og publikationsår | Intervention | Komparator | Studienavn | Fase | NCT-nummer |
|--|---|--|--|-----------------------------|------|----------------------------|
| <i>Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor.</i> | Longhurst et al., NEJM, 2017 [7] | Berinert (subkutan C1-esteraseinhibitor) 40 IU/kg og 60 IU/kg | Placebo | COMPACT | 3 | NCT01912456 |
| <i>Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema.</i> | Lumry et al., J Allergy Clin Immunol Pract., 2018 [8] | | | | | |
| <i>Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial.</i> | Li et al., Allergy Asthma Clin Immunol, 2018 [9] | | | | | |
| <i>Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks</i> | Craig et al., J Allergy Clin Immunol Pract., 2019 [10] | Berinert (subkutan C1-esteraseinhibitor) 40 IU/kg | Berinert (subkutan C1-esteraseinhibitor) 60 IU/kg | Extension-studie af COMPACT | 3 | NCT02316353 |
| <i>Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema.</i> | Zuraw et al., NEJM, 2010 [11] | Cinryze (intravenøs C1-esteraseinhibitor) 1000 IU (fast dosis) | Placebo | CHANGE | 3 | NCT01005888 |
| <i>Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks.</i> | Lumry et al., Allergy Asthma Proc, 2014 [12] | | | | | |
| <i>Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks.</i> | Bernstein et al., Allergy Asthma Clin Immunol, 2019 [6] | Berinert (subkutan C1-esteraseinhibitor) 60 IU/kg | Cinryze (intravenøs C1-esteraseinhibitor) 1000 IU (fast dosis) | COMPACT CHANGE | 3 | NCT01912456 NCT01005888 |

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion

Hvad er værdien af rutinemæssig forebyggelse med subkutan C1-esteraseinhibitor (Berinert) hos voksne patienter og børn ≥ 12 år med arveligt angioødem sammenlignet med nuværende standardbehandling?

Fagudvalget vurderer, at subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af patienter med arveligt angioødem giver en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med intravenøs C1-esteraseinhibitor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af en samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Table 1: Kategorier og resultater

| Effekt mål | Måleenhed (retningsgivende MKRF) | Vigtighed | Forskel i absolutte tal | | Forskel i relative tal | | Aggregeret værdi pr. effekt mål |
|--|--|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------------|
| | | | Forskel (95 % CI) | Foreløbig værdi | Forskel (95 % CI) | Foreløbig værdi | |
| Anfaldsfrihed | Andel af patienter som oplever en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline (15 %-point) | Kritisk | 39,1 %-point (8,9; 64,7) | Merværdi af ukendt størrelse | RR 3,15 (1,49; 4,56) | Stor merværdi | Stor merværdi |
| Helbredsrelateret livskvalitet | Ændring fra baseline målt med AEQoL (6 point) | Kritisk | Intet estimat | Kan ikke kategoriseres | Intet estimat | Kan ikke kategoriseres | Kan ikke kategoriseres |
| | Andel af patienter som oplever en forbedring på 6 point fra baseline | | N/A* | N/A* | Intet estimat | Kan ikke kategoriseres | |
| Anfaldsfrekvens | Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline (- 20 %) | Vigtig | -32,8 % (-51,2; -14,4) | Merværdi af ukendt størrelse | Intet estimat | Kan ikke kategoriseres | Merværdi af ukendt størrelse |
| Bivirkninger | Andel patienter der ophører behandling grundet bivirkninger (10 %-point) | Vigtig | Intet estimat | Kan ikke kategoriseres | Intet estimat | Kan ikke kategoriseres | Kan ikke kategoriseres |
| Samlet kategori for lægemidlets værdi | | Merværdi af ukendt størrelse | | | | | |
| Kvalitet af den samlede evidens | | Meget lav | | | | | |

* Der er kun efterspurgt relative effektestimater for dette effekt mål.

9.1.1 Gennemgang af studier

Nedenfor ses en oversigt over væsentlige studiekarakteristika

Tabel 2: Oversigt over studiekarakteristika

| Studie | Studiedesign | Inklusionskriterier | Behandlingsarme | N | Effekt mål | Behandlingsvarighed |
|-------------|---|--|--|----|--|--|
| COMPACT [7] | Randomiseret Dobbeltblindet Placebo-kontrolleret <i>Cross-over</i> | HAE type I eller II ≥ 12 år ≥ 4 anfald over en 2 måneders periode indenfor 3 måneder forud for screening | C1-Inhibitor s.c. 40 IU/kg 2 gange ugentlig | 23 | <u>Primære</u> HAE-anfald normaliseret til antallet af dage i studiet | 32 uger: 16 uger aktiv og 16 uger placebo |
| | | | Høj-volumen placebo | 22 | <u>Sekundære</u> ≥ 50 % reduktion i HAE-anfaldsfrekvens | |
| | | | C1-Inhibitor s.c. 60 IU/kg 2 gange ugentlig | 22 | Forbrug af anfaldsmedicin | |
| | | | Lav-volumen placebo | 23 | Uønskede hændelser | |
| CHANGE [11] | Randomiseret Dobbeltblindet Placebo-kontrolleret <i>Cross-over</i> | HAE type I eller II ≥ 6 år ≥ 2 anfald pr. måned | Cinryze C1-Inhibitor i.v. 1000 IE hver 3-4 dag | 11 | <u>Primære</u> HAE-anfald normaliseret til antallet af dage i studiet | 24 uger: 12 uger aktiv og 12 uger placebo |
| | | | Placebo | 11 | <u>Sekundære</u> Gennemsnitlig anfaldssværhedsgrad Gennemsnitlig varighed af anfald Forbrug af anfaldsmedicin | |

I COMPACT er de statistiske analyser udført på *intention to treat*-populationen, som inkluderer alle randomiserede patienter. Alle sikkerhedsanalyser er udført på *safety*-populationen, som består af alle patienter, som har modtaget minimum en dosis af aktiv behandling eller placebo.

I CHANGE-studiet er de statistiske analyser udført på *efficacy*-datasættet, som består af alle randomiserede patienter, som har afsluttet hele den indledende behandlingsfase og modtaget mindst en dosering i crossover-fasen. Alle sikkerhedsanalyser er udført på *safety*-datasættet, som består af alle patienter, som har modtaget en hel eller delvis infusion af behandlingen.

I CHANGE-studiet anvendes en fast dosering af C1-inhibitor på 1.000 enheder i.v. hver 3.-4. dag. Dette er i overensstemmelse med den anbefalede dosis for præparatet Cinryze og i overensstemmelse med den praksis, man anvender i Danmark, når en patient behandles forebyggende med Cinryze. I Danmark anvendes præparatet Berinert sammenlignet med Cinryze hyppigere i den profylaktiske behandling af patienter med HAE. Berinert indgives ligeledes intravenøst, men modsat Cinryze indgives Berinert som en vægtjusteret dosis (20 enheder/kg). Det er sandsynligt, at patienterne i CHANGE-studiet kunne opnå en bedre behandlingseffekt, hvis C1-esteraseinhibitor blev administreret i en højere dosis eller efter patienternes vægt. Et dosisescalationsstudie med Cinryze har vist, at nogle patienter kan opnå en bedre effekt, hvis præparatet indgives i en højere dosis [13]. Derfor er der risiko for, at effekten af intravenøs C1-esteraseinhibitor er underestimeret i studiet.

Der er forskel i behandlingsvarigheden mellem de inkluderede studier, hvor effektestimaterne for subkutan C1-esteraseinhibitor er baseret på 16 ugers behandling, mens effektestimater for intravenøs C1-esteraseinhibitor baseres på 12 ugers aktiv behandling. De to behandlinger har forskellig administrationsvej, og derfor er det vanskeligt at vurdere, om forskellen i behandlingsvarighed påvirker effektestimaterne fra den

indirekte analyse. Fagudvalget vurderer dog, at behandlingsvarigheden ikke påvirker estimerne, fordi data er opgjort på det tidspunkt, hvor lægemidlerne forventes at have maksimal effekt, altså efter *steady state*-koncentrationen er opnået.

Population

Populationerne i de to studier er sammenlignelige. Gennemsnitsalderen i COMPACT-studiet var 37 år, mens den var 38 år i CHANGE-studiet. I begge studiepopulationer er flertallet af patienterne kvinder. Kvinder udgør ca. 91 % af patienterne i CHANGE-studiet og 71 % i COMPACT-studiet. Den gennemsnitlige kropsvægt var lidt højere i COMPACT-studiet sammenlignet med CHANGE-studiet (80 vs. 73 kg). Dette er sandsynligvis afledt af forskellen i kønsfordeling. Sammenlignes de tidsnormaliserede anfaldsfrekvenser under placebobehandling er disse også ens (ca. fire anfald pr. måned)

Fagudvalget har samlet vurderet, at studierne er tilstrækkelig ens, hvad angår design og patientkarakteristika, og at studierne kan danne grundlag for en sammenlignende kvantitativ analyse. Fagudvalget vurderer i øvrigt, at patientpopulationerne i studierne er sammenlignelige med danske HAE-patienter.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Anfaldsfrihed (kritisk)

Fagudvalget ønskede dette effektmål opgjort som en forskel i andelen af patienter, som opnår en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens fra baseline, idet det at opnå symptomfrihed vil kunne eliminere frygten for larynxødem (hævelser i de øvre luftveje), hvilket har stor betydning for patienternes livskvalitet. Til vurdering af effektmålet *anfaldsfrihed* har ansøger indsendt komparative data på andelen af patienter, som opnår en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens fra baseline. Dette er i overensstemmelse med protokollen, hvor 90 % reduktion i anfaldsfrekvens er angivet som et brugbart alternativ til en 100 % reduktion. Det har ikke været muligt at lave en analyse på 100 % reduktion, idet der ikke findes data på 100 % reduktion i CHANGE-studiet (komparatorstudiet). I protokollen er der defineret en retningsgivende mindste klinisk relevant forskel på 15 %-point for 90 % reduktion i anfaldsfrekvens.

I COMPACT-studiet er forskellen i andelen af patienter, som opnår 90 % reduktion i deres anfaldsfrekvens fra baseline på 57,3 %-point sammenlignet med placebo. I CHANGE-studiet er forskellen i 90 % reduktion mellem intravenøs C1-esteraseinhibitor og placebo på 18,2 %-point. Resultatet af den indirekte sammenligning viser, at en højere andel af patienter behandlet med subkutan C1-esteraseinhibitor opnår 90 % reduktion i deres anfaldsfrekvens, idet effektestimater baseret på den indirekte analyse er 39,1 %-point (8,9; 64,7).

Baseret på den absolutte effektforskel har subkutan C1-esteraseinhibitor foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. anfaldsfrihed, alle værdierne i konfidensintervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen effekt. Den absolutte effektforskel er afledt af den relative effektforskel, som var udgangspunktet for den indirekte analyse. Den absolutte effektforskel er beregnet med udgangspunkt i en antaget hændelsesrate på 18 %, som svarer til andelen af patienter, som opnår 90 % reduktion i deres anfaldsfrekvens fra baseline ved behandling med intravenøs C1-esteraseinhibitor.

Baseret på den relative effektforskel på RR 3,15 (1,49; 4,56) har subkutan C1-esteraseinhibitor foreløbigt en **stor merværdi** vedr. anfaldsfrihed, idet den nedre grænse for konfidensintervallet på 1,49 er større end 1,33.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at subkutan C1-esteraseinhibitor har en **stor merværdi** vedr. anfaldsfrihed (meget lav evidenskvalitet), idet den relative effektforskel viste en stor merværdi, og den absolutte effektforskel understøtter denne effekt, da andelen af patienter, som opnår en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens ligger betydeligt højere end den mindste klinisk relevante forskel.

Som nævnt ovenfor er der ikke grundlag for en sammenligning på 100 % anfaldsfrihed, og det er dermed uvist, hvilken kategori subkutan C1-esteraseinhibitor ville opnå her. Samtidig er der som nævnt ovenfor også risiko for, at effekten af intravenøs C1-esteraseinhibitor i komparatorstudiet er underestimeret, hvilket medfører en risiko for at effekten af subkutan C1-esteraseinhibitor er overestimeret i den indirekte sammenligning på 90 % reduktion i anfaldsfrekvens. Disse usikkerheder har fagudvalget inddraget i den samlede kategorisering nedenfor.

Fagudvalget ønsker at bemærke, at der i COMPACT-studiet med subkutan C1-esteraseinhibitor er rapporteret data på 100 % reduktion, hvor 40 % af patienterne oplever at blive anfaldsfrie (helt fravær af anfald under studiet) ved behandling med subkutan C1-esteraseinhibitor, 60 enheder pr. kg to gange om ugen. Ingen af patienterne behandlet med tilsvarende placebo oplever anfaldsfrihed i studiet. Der er dermed en markant højere andel, som opnår anfaldsfrihed ved behandling med subkutan C1-esteraseinhibitor end ved behandling med placebo. Baseret på fagudvalgets kliniske erfaring er andelen af patienter, som opnår anfaldsfrihed med intravenøs C1-esteraseinhibitor, meget begrænset (estimeret til ca. 0,5-1,0 % i protokollen).

Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)

Fagudvalget har ønsket 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. Scoren går fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 6 point, da denne forskel er fundet at være klinisk betydende ved anvendelse af AE-QoL.

Der foreligger ikke data med AE-QoL fra studierne, og derfor har det ikke været muligt at lave en indirekte sammenligning for dette effektmål.

I COMPACT-studiet er livskvalitet bl.a. målt ved det generiske livskvalitetsværktøj EQ-5D. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). På tværs af de fem dimensioner scores patientens helbredstilstand på en skala fra 0-1. EQ-5D indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Ændringen fra baseline til uge 14 på VAS-scoren viste en forbedret livskvalitet for patienter behandlet med subkutan C1-esteraseinhibitor sammenlignet med placebo. Forskellen i helbredstilstandsscoren var ikke signifikant forskellig for subkutan C1-esteraseinhibitor sammenlignet med placebo [8].

I CHANGE-studiet er livskvalitet målt ved det generiske livskvalitetsværktøj SF-36. SF-36 er et generisk instrument, som bygger på 36 spørgsmål udarbejdet til at vurdere livskvalitet. Spørgeskemaet er inddelt i otte helbredsrelaterede domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi samt alment helbred. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor højere score repræsenterer bedre livskvalitet [14]. Resultaterne er opgjort som gennemsnitlige ændringer i domænespecifikke og overordnede scorer [12]. De to globale scorer *Physical Component Summary* og *Mental Component Summary* viser statistisk signifikante forbedringer i patienternes livskvalitet ved behandling med C1-esteraseinhibitor sammenlignet med placebo; det samme gør de enkelte domænespecifikke scorer.

Idet der ikke foreligger komparativ evidens for livskvalitet mellem subkutan og intravenøs C1-esteraseinhibitor, har fagudvalget ikke noget grundlag for at kategorisere værdien. Derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres. Fagudvalget noterer sig, at forebyggende behandling med begge præparater synes at påvirke patienternes livskvalitet i positiv retning.

Anfaldsfrekvens (vigtig)

Fagudvalget vil vurdere anfaldsfrekvens ved at se på forskellen i den gennemsnitlige procentvise ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned. Anfaldsfrekvens er et effektmål, som traditionelt rapporteres i studier på forebyggende behandling af HAE. Den procentvise ændring er valgt, fordi der er stor variation i anfaldsfrekvens fra patient til patient. Fagudvalget anser en reduktion på 20 % som den mindste klinisk relevante forskel. For dette effektmål har det ikke været muligt at beregne et relativt effektestimater, idet der er tale om et kontinuert effektmål, hvor der ikke foreligger publiceret data, som muliggør en sammenligning på den relative skala. Effektmålet vurderes derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektestimater.

Baseret på den absolutte effektforskel på -32,8 % (-51,2; -14,4) har subkutan C1-esteraseinhibitor foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. anfaldsfrekvens, idet alle værdierne i konfidensintervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på ingen forskel. Der forelægger ikke et estimat for den relative effektforskel, som derfor **ikke kan kategoriseres**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at subkutan C1-esteraseinhibitor har en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. anfaldsfrekvens (meget lav evidenskvalitet).

Som tidligere nævnt er der risiko for, at effekten af intravenøs C1-esteraseinhibitor i komparatorstudiet er underestimeret, hvilket medfører en risiko for, at effektforskellen mellem subkutan og intravenøs C1-esteraseinhibitor er overestimeret i den indirekte sammenligning for dette effektmål. Denne usikkerhed har fagudvalget inddraget i den samlede kategorisering nedenfor.

Bivirkninger (vigtig)

Fagudvalget 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.

Ansøger har ikke udført en komparativ analyse for dette effektmål, idet der ikke findes data på bivirkninger, som medfører behandlingsophør. Der findes data på andelen af patienter, som ophører med behandling på grund af uønskede hændelser. Fagudvalget anser uønskede hændelser som et brugbart alternativ, idet bivirkninger udgør en delmængde af den samlede mængde uønskede hændelser.

Den nuværende standardbehandling er veltolereret, og patienterne oplever sjældent bivirkninger. Dette er afspejlet i data fra studierne, hvor kun meget få patienter ophører med behandling på grund af uønskede hændelser. I CHANGE-studiet med intravenøs C1-esteraseinhibitor er der ingen patienter, som ophører med behandling på grund af uønskede hændelser. I COMPACT-studiet er det kun få patienter, som ophører med behandling på grund af uønskede hændelser. To ud af 86 patienter behandlet med subkutan C1-esteraseinhibitor og en ud af 86 patienter i placebogruppen ophører med behandling på grund af uønskede hændelser. På dette grundlag kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres, men fagudvalget finder det rimeligt at antage, at der ikke er forskel på de to administrationsformer, hvad angår andelen af patienter, som ophører med behandling på grund af bivirkninger.

Gennemgang af bivirkninger

Den hyppigst (ca. 35 %) observerede uønskede hændelse i gruppen behandlet med subkutan C1-esteraseinhibitor i det kliniske studie var reaktioner på injektionsstedet, herunder smerter på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet og blå mærker på injektionsstedet.

De mest almindelige observerede bivirkninger forbundet med intravenøs C1-esteraseinhibitor er hovedpine og kvalme.

Generelt vurderes det, at begge administrationsformer er meget veltolererede.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

GRADE-vurderingen er udført separat for de direkte sammenligninger, der bruges som grundlag for den indirekte sammenligning. Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem subkutan C1-esteraseinhibitor og placebo (COMPACT) er vurderet som værende **lav**. Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem intravenøs C1-esteraseinhibitor og placebo (CHANGE) er vurderet som værende **meget lav**. Den samlede kvalitet ender dermed på meget lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

10 Andre overvejelser

Kriterier for forebyggende behandling

Behovet for forebyggende behandling vurderes under hensyntagen til patientens sygdomsaktivitet, anfaldsfrekvens/sværhedsgrad/lokation, livskvalitet og eventuelt manglende sygdomskontrol med anfaldsbehandling.

Fagudvalget foreslår følgende kriterier for opstart af forebyggende behandling:

- Min. fire anfald om måneden
- Væsentlig nedsat livskvalitet uagtet antallet af anfald.

Da ovenstående faktorer varierer over tid, bør behovet for forebyggende behandling vurderes ved hvert kontrolbesøg.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af patienter med HAE giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med intravenøs C1-esteraseinhibitor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget har i den samlede vurdering lagt vægt på, at en større andel af patienterne opnår 90 % reduktion i anfaldsfrekvens med subkutan C1-esteraseinhibitor sammenlignet med intravenøs C1-esteraseinhibitor, udtrykt ved en stor merværdi på det kritiske effektmål *anfaldsfrihed*. Der fandtes ikke komparative data for 100 % reduktion i anfaldsfrekvens. På det vigtige effektmål anfaldsfrekvens er der påvist en merværdi af ukendt størrelse af subkutan sammenlignet med intravenøs C1-esteraseinhibitor. Fagudvalget har også lagt vægt på, at der ikke er set væsentlige bivirkninger ved C1-esteraseinhibitor (uafhængigt af administrationsvej). På det kritiske effektmål *livskvalitet* er data ikke sammenlignelige, fordi der i studierne er anvendt forskellige måleredskaber. Derfor er det ikke muligt at fastslå, om, og i givet fald hvor meget, subkutan administration af C1-esteraseinhibitor forbedrer livskvaliteten sammenlignet med intravenøs

administration. I den samlede vurdering har fagudvalget også inddraget usikkerheden vedrørende komparator fra den indirekte sammenligning, som er medvirkende til, at effektestimaterne for effektmålene *anfaldsfrihed* og *anfaldsfrekvens* kan være overestimeret. Dette forhold gør, at fagudvalget samlet vurderer, at subkutan C1-esteraseinhibitor har en merværdi af ukendt størrelse.

Fagudvalget forventer desuden, at den stigmatisering, som mange patienter oplever som følge af hyppige anfald, vil blive reduceret ved behandling med subkutan C1-esteraseinhibitor for en stor andel af patienterne.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at subkutan C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen tidligere behandlingsvejledning fra RADS eller Medicinrådet på området.

14 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, Sisic 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. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo J-P, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:13.
7. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–40.
8. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1733–1741.e3.
9. Li HH, Mycroft S, Christiansen S, Wood DN, Feuersenger H, Pawaskar D, et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy asthma Proc*. 2018;39(5):365–70.
10. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;
11. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513–22.
12. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy asthma Proc*. 2014;35(5):371–6.
13. Bernstein JA, Manning ME, Li H, White M V, Baker J, Lumry WR, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):77–84.
14. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem

| Formand | Indstillet af |
|--|------------------------------|
| Rikke Elkjær Andersen Speciallæge | Lægevidenskabelige Selskaber |
| Medlemmer | Udpeget af |
| <i>Kan ikke udpege en kandidat</i> | Region Nordjylland |
| <i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i> | Region Midtjylland |
| Shailajah Kamaleswaran Speciallæge | Region Syddanmark |
| <i>Har ikke specialet</i> | Region Sjælland |
| <i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i> | Region Hovedstaden |
| Henrik Balle Boysen Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |
| Jørn Schultz-Boysen Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |

Medicinrådets sekretariat

| |
|--|
| Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk |
| Sekretariatets arbejdsgruppe: Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Heidi Møller Johnsen (projektdeltager) Gedske Thomsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder) |

16 Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|------------------|---------------------------|
| 1.0 | 19. februar 2020 | Godkendt af Medicinrådet. |

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Longhurst et al., 2017; Lumry et al., 2018; Li et al., 2019. COMPACT. NCT01912456

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|--|--------------|---|
| Risk of bias arising from the randomization process | Low | Randomiseringen er foregået ved brug af <i>interactive-response system</i> , altså en central randomiseringsprocedure. |
| Risk of bias due to deviations from the intended interventions | | |
| Effect of assignment to intervention | Low | Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får. Placebomedicin er pakket på en måde, der sikrer blinding. |
| Effect of adhering to intervention | Low | |
| Missing outcome data | Low | Alle effektivitetsanalyser er foretaget på <i>intention to treat</i> -populationen, svarende til alle randomiserede patienter. Sikkerhedsdatasættet bestod af alle forsøgspersoner, der modtog minimum en dosis af studiemedicin. Manglende data blev ikke forsøgt imputeret. |
| Risk of bias in measurement of the outcome | Low | Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får. Placebomedicin er pakket på en måde, der sikrer afblinding. |
| Risk of bias in selection of the reported result | Low | Analyser udført efter den offentliggjorte protokol og tilhørende statistiske analyseplan. |
| Overall risk of bias | Low | |

Fagudvalget bemærker at:

- En stor del af forfatterne har økonomiske interessekonflikter.

Zuraw et al., 2010; Lumry et al., 2014. CHANGE. NCT01005888

| Bias | Risk of bias | Elaboration |
|---|----------------------|--|
| Risk of bias arising from the randomization process | Some concerns | <p>Randomiseringsproceduren er stort set ikke beskrevet. Der er ikke umiddelbart forskelle i baselinekarakteristika. Der er tale om små behandlingsgrupper.</p> <p>Randomiseringskoderne blev opbevaret af undersøgelsesstedets farmaceut. Lægemidlerne (C1INH-nf eller placebo) blev rekonstitueret på undersøgelsesstedets apotek i henhold til randomiseringsprocedurene og blev herefter leveret til investigator for at opretholde studiets blinding.</p> |
| Risk of bias due to deviations from the intended interventions | | |
| Effect of assignment to intervention | Low | Dobbeltblindet studie. Hverken personale (med undtagelse af en ublindt farmaceut) eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får. |
| Effect of adhering to intervention | Low | |
| Missing outcome data | Low | <p>Effektivitetsdatasættet bestod af alle forsøgspersoner, der blev randomiseret i en af to behandlingssekvenser, og som afsluttede hele den indledende behandlingsfase og desuden modtog mindst en behandling i crossover-fasen. Sikkerhedsdatasættet bestod af alle forsøgspersoner, der modtog en fuldstændig eller delvis infusion af terapeutisk behandling.</p> <p>Manglende data blev ikke forsøgt imputeret.</p> |
| Risk of bias in measurement of the outcome | Low | Dobbeltblindet studie. Hverken personale (med undtagelse af en ublindt farmaceut) eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får. |
| Risk of bias in selection of the reported result | Low | Analysen udført efter den offentliggjorte protokol. |
| Overall risk of bias | Low | Den samlede risiko for bias vurderes som <i>low</i> . Selvom randomiseringen ikke er beskrevet i tilstrækkelige detaljer (<i>some concerns</i>), vurderes det ikke at have betydning for studiets validitet. |

Fagudvalget bemærker at:

- En stor del af forfatterne har økonomiske interessekonflikter.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Subkutan C1-esteraseinhibitor vs. placebo

| Certainty assessment | | | | | | | N ^o of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|----------------------------|---------|--------------------|--------------------|-----------|------------|
| N ^o of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | C1-esterase-inhibitor | placebo | Relative (95 % CI) | Absolute (95 % CI) | | |

Anfaldsfrihed (follow up: 14 weeks; assessed with: Andel af patienter som oplever en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|------|----|----|---|--|----------|----------|
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | Not serious | serious ^b | none | 43 | 86 | - | MD 57.3 %-point lower (72 lower to 42 lower) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
|---|-------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|------|----|----|---|--|----------|----------|

Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: AE-QoL)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|---|--|----------|
| 0 | | | | | | | Der foreligger ikke data på AE-QoL i dette studie | | | - | | CRITICAL |
|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|---|--|----------|

Anfaldsfrekvens (follow up: 14 weeks; assessed with: Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|------|----|----|---|--|----------|-----------|
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | Not serious | serious ^b | none | 43 | 86 | - | MD 84.0 %-point lower (92.4 lower to 75.6 lower) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
|---|-------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|------|----|----|---|--|----------|-----------|

Uønskede hændelser (follow up: 14 weeks; assessed with: Andel patienter der ophører behandling grundet uønskede hændelser)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|------|-------------|-------------|------------------------|--|----------|-----------|
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | Not serious | serious ^c | none | 2/86 (2.3%) | 1/86 (1.2%) | RR 2.00 (0.18 to 21.6) | | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
|---|-------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|------|-------------|-------------|------------------------|--|----------|-----------|

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. Det er ikke muligt at vurdere inkonsistens, idet der kun foreligger ét studie; b. Der er nedgraderet på optimal information size; c. Der er tale om meget få hændelser, som gør estimatet usikkert.

Intravenøs C1-esteraseinhibitor vs. placebo

| Certainty assessment | | | | | | | Nø of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|-----------------------|---------|--------------------|--------------------|-----------|------------|
| Nø of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | C1-esterase-inhibitor | placebo | Relative (95 % CI) | Absolute (95 % CI) | | |

Anfaldsfrihed (follow up: 12 weeks; assessed with: Andel af patienter som oplever en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|----|---|---|------------------|----------|
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | serious ^b | serious ^c | none | 22 | 22 | - | MD 18.2 % -point lower (40.1 lower to 6.6 lower) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
|---|-------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----|----|---|---|------------------|----------|

Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: AE-QoL)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|---|----------|
| 0 | | | | | | | Der foreligger ikke data på AE-QoL i dette studie | | | | - | CRITICAL |
|---|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|---|----------|

Anfaldsfrekvens (follow up: 12 weeks; assessed with: Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|------|------|--|--|------------------|-----------|
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | serious ^b | serious ^c | none | -/22 | -/22 | | MD 50.8 % -point lower (71.3 lower to 30.4 lower) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
|---|-------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|------|------|--|--|------------------|-----------|

Uønskede hændelser (follow up: 12 weeks; assessed with: Andel patienter der ophører behandling grundet uønskede hændelser)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----------------|----------------|----------------------------|--|------------------|-----------|
| 1 | randomised trials | not serious | serious ^a | serious ^b | serious ^d | none | 0/22 (0.0%) | 0/22 (0.0%) | RR 1.00 (0.02 to 48.28) | | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
|---|-------------------|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----------------|----------------|----------------------------|--|------------------|-----------|

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. Det er ikke muligt at vurdere inkonsistens, idet der kun foreligger ét studie; b. Dosis i studiet afviger fra standardbehandling i Danmark, hvor C1-esteraseinhibitor gives som en vægtjusteret dosis; c. Der er nedgraderet på optimal information size; d. Der er tale om meget få hændelser, som gør estimatet usikkert.

Application for the assessment of Berinert SC for prevention of attacks in severe Hereditary Angioedema (HAE)

Contents

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Basic information..... | 2 |
| 2 | Abbreviations..... | 3 |
| 3 | Summary..... | 3 |
| 4 | Literature search..... | 4 |
| 4.1 | Relevant studies | 7 |
| 4.2 | Main characteristics of included studies | 7 |
| 5 | Clinical questions | 8 |
| 5.1 | Attack frequency | 8 |
| 5.1.1 | Presentation of relevant studies | 8 |
| 5.1.2 | Results | 10 |
| 5.2 | Health-related quality of life (HRQoL)..... | 10 |
| 5.2.1 | Presentation of relevant studies | 10 |
| 5.2.2 | Results | 11 |
| 5.3 | Safety profile and discontinuation of treatment due to adverse events..... | 12 |
| 5.3.1 | Presentation of relevant studies | 12 |
| 5.3.2 | Results | 12 |
| 6 | References | 13 |
| 7 | Appendices | 15 |

1 Basic information

Table 1 Contact information

| | |
|------------------------|--------------------------------|
| Name | Erik Ahlzén |
| Title | Market Access Manager, Nordics |
| Area of responsibility | Market Access |
| Phone | +46 (0) 8 544 966 70 |
| E-mail | Erik.ahlzen@cslobehring.com |

Table 2 Overview of the pharmaceutical

| | |
|---|---|
| Proprietary name | Beriner 2000 IE and 3000 IE for subcutaneous injection (SC) |
| Generic name | C1-esterase inhibitor (human) subcutaneous |
| Marketing authorization holder in Denmark | CSL Behring GmbH |
| ATC code | B06AC01 |
| Pharmacotherapeutic group | Medicines used in hereditary angioedema: C1-inhibitor, plasma derived |
| Active substance(s) | C1-esterase inhibitor (human) |
| Pharmaceutical form(s) | Subcutaneous use |
| Mechanism of action | Substitution of the deficient C1-esterase inhibitor activity |
| Dosage regimen | The recommended dose of Beriner SC is 60 IU/kg body weight twice weekly (every 3-4 days) |
| Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA) | Beriner for subcutaneous injection is indicated for prevention of recurrent Hereditary Angioedema (HAE) attacks in adolescent and adult patients with C1-esterase inhibitor deficiency. |
| Other approved therapeutic indications | N/A |
| Will dispensing be restricted to hospitals? | BEGR - kun til sygehuse |
| Combination therapy and/or co-medication | No |
| Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations | Vials: 1 x 2000 IE, 5 x 2000 IE and 20 x 2000 1 x 3000 IE, 5 x 3000 IE and 20 x 3000 |
| Orphan drug designation | No |

2 Abbreviations

| | |
|--------|---|
| AE | Adverse event |
| AE-QoL | Angioedema Quality of Life |
| BW | Body weight |
| C1-INH | C1-esterase inhibitor |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| HAE | Hereditary Angioedema |
| HRQoL | Health Related Quality of Life |
| HSV | Health state value |
| ISR | Injection site reactions |
| IV | Intravenous |
| MCS | Mental Component Score |
| PCS | Physical Component Summary Score |
| RCT | Randomized controlled trial |
| SAE | Serious adverse event |
| SC | Subcutaneous |
| VAS | Visual Analogue Scale |
| WPAI | Work Productivity and Activity Impairment |

3 Summary

This application describes the literature search, the selection of publications and the assessment of safety and efficacy of Berinert 2000 IE and 3000 IE for subcutaneous injection (in this report referred to as Berinert SC) versus C1-esterase inhibitor (C1-INH) by intravenous administration (in this report referred to as C1-INH IV) for prevention of attacks in severe Hereditary Angioedema (HAE) based on the PICO and pre-defined clinical outcomes in the Medicines council protocol.

Data from two randomized clinical trials (RCTs) and one indirect comparison on individual patient data from the same trials demonstrates superior efficacy of Berinert SC versus C1-INH IV in routine prophylaxis of HAE attacks with reference to the defined critical clinical outcomes related to reduction of HAE attacks.

The assessment also presents long-term efficacy of Berinert SC related to reduction of attack frequency.

There were not sufficient data to assess differences in effect with regards to the other critical clinical outcome, health-related Quality of Life (HRQoL), as per the pre-defined HRQoL tool in the Medicines council protocol. However, HRQoL outcome data from pivotal studies of Berinert SC and C1-INH IV are presented and further discussed in the application. An in-direct comparison of HRQoL outcomes was not possible since different HRQoL tools were used in the different studies.

Berinert SC has demonstrated a very beneficial short and long-term safety profile and tolerability which is expected since C1-INH as an active ingredient has been used for more than 40 years in clinical practice.

The conclusion is a high, added clinical value of Berinert SC compared to C1-INH IV as reduction in attack frequency is considered the most relevant treatment goal in a very severe and potentially life threatening disease.

4 Literature search

A literature search was performed by two CSL Behring professionals within the medical affairs department on July 16 2019 following the search strategy defined by the Medicines council protocol for Berinert SC for severe hereditary angioedema (figure 1).

Figure 1: Search string according to Medicines council protocol

Søgestreng MEDLINE (via PubMed)

| # | Søgestreng | Kommentar |
|-----|--|---|
| #1 | "Angioedemas, Hereditary"[Mesh] | |
| #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 | "Complement C1 Inhibitor Protein"[Mesh] | |
| #7 | (C1*[tiab] AND Inhibitor*[tiab]) OR Cinryze[tiab] OR Berinert[tiab] OR C1NH[tiab] OR C1IN[tiab]) | Søgetermer for intervention og komparator |
| #8 | #6 OR #7 | |
| #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 CENTRAL (via Cochrane Library)

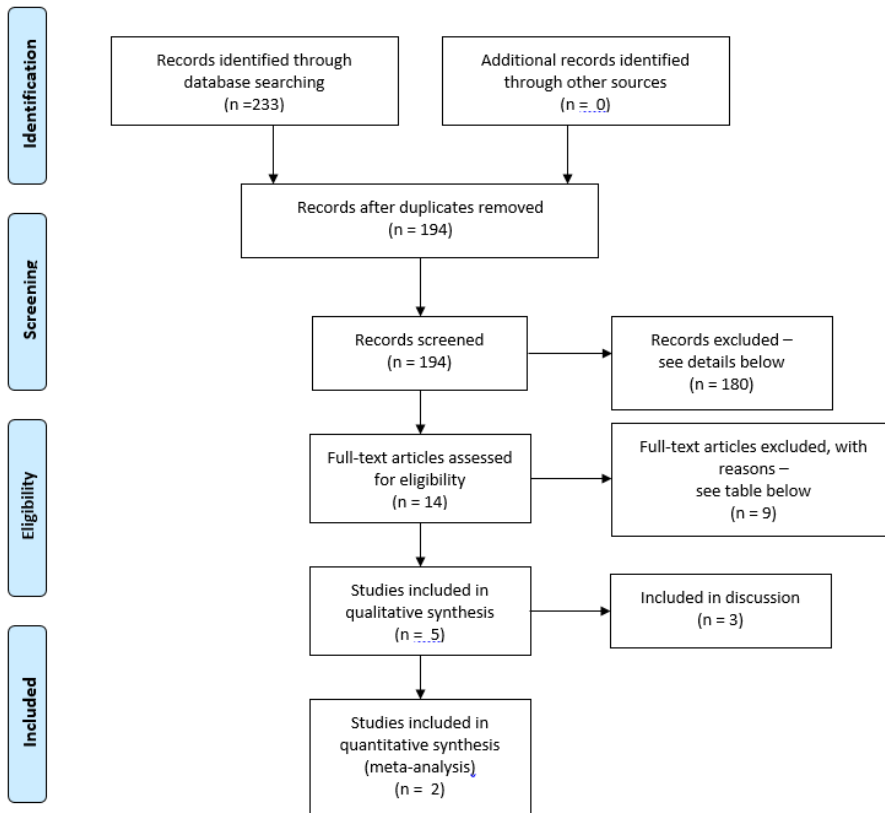
| # | Søgestreng | Kommentar |
|-----|--|--|
| #1 | [mh "Angioedemas, Hereditary"] | |
| #2 | (C1 AND Inhibitor* AND Deficienc*):ti,ab,kw | |
| #3 | (hereditary AND (edema* or oedema* or angioedema* or angiooedema*)):ti,ab,kw | |
| #4 | {or #1-#3} | |
| #5 | (prophyl* or prevent*):ti,ab or prophylaxis:kw | Fokus på forebyggende behandling |
| #6 | #4 AND #5 | Samlet søgning for populationen |
| #7 | [mh "Complement C1 Inhibitor Protein"] | |
| #8 | ((C1* AND Inhibitor*) OR Cinryze OR Berinert OR C1NH OR C1IN):ti,ab,kw | Søgetermer for intervention + komparator |
| #9 | #6 OR #7 | |
| #10 | #6 AND #9 | |

A total of 233 records were identified by searching Medline and Cochrane. After abstract screening and exclusion of duplicates there were 14 studies remaining (table 1 and figure 2):

Table 1: Number of identified records

| | Medline | Cochrane |
|--------------------------|-------------|--|
| Records found | 64 records | 23 Cochrane reviews 1 Cochrane protocol 145 Trials |
| Records excluded | 51 excluded | 39 duplicates 129 excluded |
| Records remaining | 13 | 1 |

Figure 2: PRISMA flow diagram of literature search



Hereditary angioedema is a rare disease and the evidence level of published studies is generally quite low, with only a few randomized controlled studies conducted. The PICO criteria and the selected clinical outcomes (table 2) specified in the Medicines council protocol were used to select and discard among the remaining 14 studies.

Table 2: Selected clinical outcomes in the Medicines council protocol

| Effekt mål* | Vigtighed | Kategori | Måleenhed | Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel | Justeret mindste klinisk relevante forskel |
|--------------------------------|-----------|---|--|--|--|
| Anfaldsfrekvens | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel af patienter som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline | 10 %-points forskel mellem grupperne | 5 %-point |
| Helbredsrelateret livskvalitet | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Ændring fra baseline til uge X målt med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL) | 6 point | 3 point |
| | | | Andel af patienter som oplever en forbedring på 6 point fra baseline | Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel. Anvendes til bestemmelse af den relative effektforskel. | |
| Anfaldsfrekvens | Vigtig | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned | Gennemsnitlig procentuel reduktion på 20 % | 10 % |
| Bivirkninger | Vigtig | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel patienter der ophører behandling grundet bivirkninger | 10 %-points forskel mellem grupperne | 5 %-point |
| | | | Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for subkutan og intravenøs C1-esterase-inhibitor | - | - |

Population - Most studies were performed in patients with hereditary angioedema. There was one Dutch study, Hofstra et al. (1), that also included acquired angioedema (AAE) and from the publication, it was not possible to distinguish between the results from the different patient populations. Therefore, this publication was discarded.

One study by Aygören-Pürsün et al. 2019 (2) included children aged 6-12 years, thus not conforming with the PICO specified by the Medicines council (age >12 years), so the publication was discarded. Another publication by Aygören-Pürsün et al. 2017 (3) included the same study as above, however only presenting interim data and therefore the publication was also discarded of the same reason.

Intervention – There was only one relevant randomized controlled study on Berinert SC (COMPACT trial, NCT01912456), Longhurst et al. (4). This publication was selected, together with a secondary manuscript describing safety from the same study, Li et al. (5). Also, the COMPACT open label extension study was included since it presents long term data from the use of Berinert SC, Craig et al. (6).

Comparator – There is one relevant randomized controlled study on prophylactic treatment with C1-INH IV, the CHANGE trial (NCT01005888), Zuraw et al. 2010. (7). This publication was included.

Outcome – With reference to the selected critical clinical outcome *Attack frequency*, as specified by the Medicines council, the two selected randomized, controlled studies, COMPACT trial for Berinert SC and the CHANGE trial for C1-INH IV were able to present sufficient data. For the clinical outcome *HRQoL*, as specified by the Medicines council, none of these RCT report HRQoL outcomes according to Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL) as requested by the Medicines council. However, there were data to assess based on other relevant HRQoL tools in Lumry et al. 2018 and Lumry et al. 2014 (9, 10).

Hence, of the 14 studies identified, 7 studies were selected after full text review. See appendix table A5 for complete overview of included and excluded publications from the literature search.

4.1 Relevant studies

Table 3: Relevant studies included in the assessment

| Reference (title, author, journal, year) | Trial name | NCT number | Dates of study (start and expected completion date) | Relevant for clinical question |
|--|-------------|-------------|---|--------------------------------|
| Longhurst H et al.(4) | COMPACT | NCT01912456 | From Dec 2013 through Oct 2015 | Attack frequency and Safety |
| Zuraw B et al.(7) | CHANGE | NCT01005888 | From Mar 2005 through May 2007 | Attack frequency and Safety |
| Bernstein J et al.(8) | N/A | N/A | Data from COMPACT and CHANGE | Attack frequency |
| Craig T et al(6). | COMPACT OLE | NCT02316353 | From Dec 2014 through Dec 2017 | Attack frequency and Safety |
| Li HH et al(5). | COMPACT | NCT01912456 | Based on COMPACT | Safety |
| Lumry et al, 2018 (9) | COMPACT | NCT01912456 | Based on COMPACT | HRQoL |
| Lumry et al. 2014 (10) | CHANGE | NCT01005888 | Based on CHANGE | HRQoL |

4.2 Main characteristics of included studies

Table 4: Main characteristics of included studies

| | Study type | Design | Intervention | Endpoints | Results |
|-----------------------|--|---|--|---|--|
| Longhurst H et al.(4) | RCT (primary manuscript) COMPACT | Pts≥12 y age, HAE I and II, n=90, DB, RCT, crossover | Beriner SC 40 IU/kg bw and 60 IU/kg bw, twice weekly vs volume-matched placebo | (1 st) Absolute reduction in attack rate, relative reduction (2 nd) time-normalized and proportion of 50, 70 and 90 % reduction, days of symptoms, severity, rescue medication – vs placebo | Attack reduction: 95 % (median) with 60 IU/kg bw 2x weekly and 89% (median) with 40 IU/kg bw 2x weekly |
| Zuraw BL et al.(7) | RCT (primary manuscript) CHANGE | Pts≥6 y age, HAE, prophylaxis arm, and n = 24 resp, DB, RCT | C1-INH IV, 1000 IU every 3-4 days vs placebo | (1 st) Normalized No of attacks, (2 nd) severity of attack, duration, rescue medication, No days swelling | Attack reduction: 53.1 % (median) |
| Bernstein J et al.(8) | Meta-analysis/indirect comparison | Pts ≥ 12 and ≥6 y, HAE type I and II Pooled raw data from COMPACT | Same as COMPACT/CHANGE | Same as COMPACT/CHANGE | Evidence for higher attack reduction with Beriner SC vs C1-INH IV |

| | | and CHANGE | | | |
|------------------------|----------------------------------|--|---|--|--|
| Craig T et al(6). | Open label | N = 126, follow up mean 1.5 years | Beriner SC 40/60 IU/kg bw twice weekly, up/down titration allowed | (1 st) safety, (2 nd) No of attacks, duration, severity, rescue medication, PK | Low incidence of AE, 83 % of pts in 60 IU group were attack free during month 25-30 of treatment. |
| Li HH et al(5). | RCT (2 nd manuscript) | Safety data from Ph III study (Longhurst et al.) | See Longhurst et al. | See Longhurst et al. | Local injection site reactions most common AE, mild/moderate, no discontinuation |
| Lumry et al, 2018 (9) | RCT (2 nd manuscript) | HRQoL data from Ph III study (Longhurst et al.) | See Longhurst et al. | See Longhurst et al. | Beriner SC was associated with better EQ-5D visual analog scale general health, less HADS anxiety and other HRQoL outcomes |
| Lumry et al. 2014 (10) | RCT (2 nd manuscript) | HRQoL data from Ph III study (Zuraw et al.) | See Zuraw et al. | See Zuraw et al. | HAE patients had better HRQoL (measured by SF-36 questionnaire) after 12 weeks of routine prophylaxis with C1-INH IV. |

Refer to appendix table A2 for complete description of main study characteristics of the two RCTs, COMPACT and CHANGE.

Refer to appendix table A3 for results of the two RCTs, COMPACT and CHANGE.

5 Clinical questions

5.1 Attack frequency

Defined as *percentage of patients experiencing a 100 % reduction in attack frequency (asymptomatic) from baseline and Change (in percentage) in the number of HAE attacks per month respectively.*

5.1.1 Presentation of relevant studies

COMPACT study

The COMPACT trial was a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 3 study designed to evaluate the efficacy and safety of self-administered subcutaneous C1-inhibitor in patient with HAE type I or type II who had had four or more attacks in a consecutive 2-month period within 3 months before screening. 90 patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to receive Berinert SC at a dose of 40 IU/kg bw twice weekly during the first 16-week treatment period followed by placebo for the second 16-week treatment period or vice versa; or Berinert SC at a dose of 60 IU/kg bw twice weekly followed by placebo or vice versa. Berinert SC or placebo was administered by the patient twice weekly in a double-blind crossover manner during each treatment period.

The primary efficacy endpoint was the number of attacks and response rate was one of the secondary endpoints. For more information about the study, see table 5, A2 and A3.

CHANGE study

CHANGE was a randomized crossover phase 3 trial designed to compare prophylactic injections of 1000 IU C1-INH IV every 3 to 4 days. To be eligible to participate in the study patients had to be randomly assigned to a study drug in a previous acute-attacks treatment study and have had a history of at least two attacks per month. The study consisted of two consecutive 12-week treatment periods during which subjects received prophylactic injections every 3 to 4 days. 22 patients were randomized to receive either 1000 IU C1-INH IV every 3-4 days or placebo during the first treatment period. During the second period, they received the study medication that had not been assigned during the first period.

The primary efficacy endpoint was the number of attacks of angioedema during each treatment period. For more information about the study, see table 5, A2 and A3.

Bernstein et al meta-analysis

Bernstein (8) is an indirect comparison of data from COMPACT and CHANGE (see above) where individual patient data from each trial were used to conduct an indirect comparison of the treatment effect. Attack reductions (absolute and percent of mean/median number of monthly HAE attacks reduction over placebo) were compared between the two C1-inhibitor formulations at approved/recommended doses; C1-inhibitor (SC) 60 IU/kg bw twice weekly (n=45) and 1000 U of C1-inhibitor (IV) twice weekly (n=22). For more information about the study, see table 5 and A4.

COMPACT OLE

Craig (6) is an open-label, randomized, parallel-arm extension of COMPACT designed to assess the long-term safety, occurrence of angioedema attacks, and use of rescue medication with C1-inhibitor. Patients who completed the placebo-controlled COMPACT trial and study treatment-naïve patients who had a history of experiencing at least 4 attacks within 2 consecutive months before enrollment into the COMPACT program were eligible. Patients were randomly assigned to receive 40 IU or 60 IU/kg bw twice of Berinert SC twice per week for at least 52 weeks.

The primary objective was to determine the long-term safety of Berinert SC. Secondary endpoints assessed additional safety endpoints as well as efficacy endpoints including the percentage of patients with a time-normalized attack frequency of less than 1 attack per 4-week period and the percentage of responders. For more information about the study, see Table 5.

5.1.2 Results

Please see table 4 and A3 for main results from the RCTs included.

5.1.3 Comparative analyses

The very recent publication by Bernstein et al. 2019 (8), is an indirect comparison between the COMPACT and CHANGE trial. This comparison was based on a systematic literature search and identified the same studies as above (COMPACT and CHANGE). Statistical analysis was performed on individual patient specific data that were made available for the comparison. This means that this comparison has a much higher degree of scientific solidity than just comparing/adjusting published outcomes data. Since this methodology for comparing patient specific data is very relevant for the assessment by the Medicines council, CSL Behring has chosen to include it in the assessment.

Both studies included HAE patients (a majority of patients with HAE type I). Both studies were randomized, double-blinded, placebo controlled with a cross over design. Of note, both trials had similar inclusion criteria, including requirement for a laboratory-confirmed diagnosis of HAE and a history of at least two HAE attacks per month to be eligible to participate.

The results of the endpoints are shown in appendix table A4. There was a significant higher attack rate reduction (absolute and relative) of Berinert SC in the COMPACT trial vs C1-INH IV in the CHANGE trial.

Although there were no direct comparison data on 100 % attack rate reduction as specified and requested by the Medicines council, there were data on ≥ 90 % attack rate reduction presented in Bernstein et al. Also for this parameter, COMPACT showed significantly improved variables compared with CHANGE with 57 % reduction for Berinert SC vs 18 % reduction for C1-INH IV.

100 % attack rate reduction is presented in the COMPACT trial (4) and was 40 % in the 60 IU/kg bw twice weekly group for Berinert SC. In the CHANGE trial this information can be found indirectly where 2 patients out of 22 experience no attack, corresponding to 9 % complete attack rate reduction.

The results from Bernstein et al demonstrates superior efficacy of Berinert SC versus C1-INH IV IV with regards to the pre-defined clinical outcome *attack frequency*, as described in appendix table A4.

The long-term efficacy data of complete reduction of attack rate was further confirmed in the long-term extension study (6). In a post-hoc analysis of 23 and 21 patients exposed to 60 IU/kg bw and 40 IU/kg bw twice weekly, respectively, for more than two years, 82.6% were completely attack-free and 87% did not use any rescue medication in the 60 IU/kg bw group. The corresponding results in the group receiving 40 IU/kg bw were 76.2% of the patients being completely attack-free and 76.2% not using any rescue medication.

5.2 Health-related quality of life (HRQoL)

5.2.1 Presentation of relevant studies

COMPACT

Lumry et al. 2018 (9) presented HRQoL results from the COMPACT trial on Berinert SC. HRQoL assessments

included in the study were the European Quality of Life-5 Dimension Questionnaire (EQ5D) health state value (HSV) and visual analogue scale (VAS) as well as the hospital anxiety and depression scale (HADS), work productivity and activity impairment questionnaire (WPAI) (9). For each HRQoL assessment, the effect of Berinert SC was evaluated by the mean and median difference in within-subject scores between active and placebo treatments at week 14.

CHANGE

Lumry et al. 2014 (10) presented HRQoL results from the prophylactic part of the CHANGE trial on C1-INH IV. Assessment of HRQoL was done using the SF-36 questionnaire. The questionnaires were administered at the beginning and the end of each of the two 12-week treatment period. Responses to SF-36 questionnaires were used to calculate physical component summary scores (PCS) and mental component scores (MCS).

5.2.2 Results

There is no published HRQoL data from Berinert SC or C1-INH IV using the pre-defined HRQoL instrument AE-QoL, because this validated HAE disease-specific HRQoL tool was not available at the time the COMPACT study and the CHANGE study was established.

COMPACT

The COMPACT trial used other validated, generic HRQoL tools that were completed at baseline and various time points throughout the study. Baseline mean and median scores for EQ-5D and HADS instruments indicated a good general health and little anxiety and depression. Similar results on ED-Q5 have been shown between attacks in other studies as referenced in Lumry (9). Nevertheless, VAS score changes between Berinert SC and placebo at the last visit indicated a treatment benefit even though changes in HSV scores were small. Similar, the COMPACT study population had low anxiety and depression scores at screening. Yet, the study demonstrated a benefit of Berinert SC compared with on-demand treatment alone in mean anxiety scores at the last visit. The burden of HAE with attack frequency and fear of attacks and asphyxiation can potentiate feelings of anxiety and depression both between and during attacks as referenced in Lumry et al (9). Several studies have shown that ED-5Q scores during an attack is markedly impaired especially for severe attacks (table 3 in Lumry (9)) The attack reduction of 95% seen with Berinert SC would be a major driver for improving HRQoL (4, 9). For more information about the HRQoL results see table A3a.

CHANGE

In the CHANGE study, patients with HAE had significantly better HRQoL after 12 weeks of treatment with 1000 U C1-inh every 3 to 4 days compared with acute treatment as measured with SF-36. For more information about the HRQoL results, see table A3b.

5.2.3 Comparative analyses

Due to different HRQoL instruments used in COMPACT and CHANGE studies, it is not feasible to do an indirect comparison of HRQoL outcome data.

HRQoL data for Berinert SC is available using multiple HRQoL tools as described in section 5.2.2.

HRQoL data for C1-INH IV only available from 16 patients using one generic HRQoL tool as described in 5.2.2.

5.3 Safety profile and discontinuation of treatment due to adverse events

5.3.1 Presentation of relevant studies

Li et al. 2018 (5) presented safety results from the COMPACT trial.

CHANGE and COMPACT OLE study already described in section 5.1.1 and table 5.

5.3.2 Results

Li et al. 2018 found that Berinert SC was to be safe and well tolerated with no serious adverse events related to the treatment. There were no anaphylactic reactions, thromboembolic, sepsis or bacteremia events and serious hypersensitivities. The most frequent adverse reaction was injection site reactions (ISR). Among the ISRs, no reaction was severe and all of them resolved and did not lead to discontinuation.

In the COMPACT OLE study both doses of Berinert SC were well tolerated and adverse events were infrequent and generally mild to moderate in intensity. The most common adverse effects were injection-site reactions related to the subcutaneous administration, a finding that is consistent with the COMPACT trial.

In the prophylactic part of the CHANGE trial, 21 of 24 (88%) had one or more adverse events. Three adverse events (pruritus and rash, lightheadedness, and fever) were classified as possibly related to the study drug.

The safety population in the COMPACT study consisted of 86 patients in the placebo group and 43 patients each in the 40 IU/kg and 60 IU/kg Berinert SC group respectively. There were three adverse events that led to trial discontinuation; one in the placebo group and two in the Berinert SC 60 IU/kg group. In the 40 IU/kg group none of the patients withdraw due to adverse events. The long-term safety was further supported in the COMPACT OLE study where four adverse events lead to discontinuation from the study, 1 in the 40 IU/kg group (n= 63) and 3 in the 60 IU/kg group (n=70). In the CHANGE study, the safety population consisted of 24 patients. There were four patients that withdraw from the study, but it is not stated in the publication if any of the withdrawals were due to adverse events.

From the data available from the publications, it is not possible to do an indirect comparison of withdrawals due to adverse events and it is thus not possible to claim that there are differences in the tolerability of the different products. Since the mode of action, e.g. replacement of C1-INH, is the same, a significant difference is not expected and the general safety profile is good.

6 References

1. Hofstra JJ, Kleine Budde I, van Twuyver E, Choi G, Levi M, Leebeek FWG, et al. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor[®]): multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. *Clin Immunol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Oct 29];142(3):280–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197071>
2. Aygören-Pürsün E, Soteris DF, Nieto-Martinez SA, Christensen J, Jacobson KW, Moldovan D, et al. A Randomized Trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;(March):1–9.
3. Aygören-Pürsün E, Soteris D, Moldovan D, Christensen J, Van Leerberghe A, Hao J, et al. Preventing Hereditary Angioedema Attacks in Children Using Cinryze[®]: Interim Efficacy and Safety Phase 3 Findings. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(2):114–9.
4. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 23;376(12):1131–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613627>
5. Li HH, Mycroft S, Christiansen S, Wood DN, Feuersenger H, Pawaskar D, et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(5):365–70.
6. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;6:1793-1802
7. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;363(6):513–22. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=20818886&retmode=ref&cmd=prlinks>
8. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo JP, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0328-3>
9. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin*

Immunol Pract [Internet]. 2018;6(5):1733-1741.e3. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.039>

10. Lumry (CHANGE) Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376

7 Appendices

Literature search

Population

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

Intervention

C1-esterase-inhibitor s.c. 60 enheder/kg hver 3.-4. dag.

Komparator

Profylaktisk behandling med i.v. C1-esterase inhibitor

Voksne: C1-esterase-inhibitor 1500 enheder i.v. hver 3.-. dag.

Børn \geq 12 år: C1-esterase-inhibitor ca. 1000 enheder i.v. hver 3.-4. dag.

Effektmål

Se tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

| Effektmål* | Vigtighed | Kategori | Måleenhed | Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel | Justeret mindste klinisk relevante forskel |
|--------------------------------|-----------|---|--|--|--|
| Anfaldsfrekvens | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel af patienter som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline | 10 %-points forskel mellem grupperne | 5 %-point |
| Helbredsrelateret livskvalitet | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Ændring fra baseline til uge X målt med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL) | 6 point | 3 point |
| | | | Andel af patienter som oplever en forbedring på 6 point fra baseline | Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel. Anvendes til bestemmelse af den relative effektforskel. | |
| Anfaldsfrekvens | Vigtig | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned | Gennemsnitlig procentuel reduktion på 20 % | 10 % |
| Bivirkninger | Vigtig | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel patienter der ophører behandling grundet bivirkninger | 10 %-points forskel mellem grupperne | 5 %-point |
| | | | Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for subkutan og intravenøs C1-esterase-inhibitor | - | - |

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2a Main study characteristics COMPACT

| | |
|---|---|
| Trial name | COMPACT |
| NCT number | NCT01912456 |
| Objective | <i>The objective of the study was to test the hypothesis that twice-weekly subcutaneous administration of Berinert 2000/3000, as compared with placebo, could reduce the frequency of HAE attacks in patients with frequent attacks.</i> |
| Publications – title, author, journal, year | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor, Longhurst et al. NEJM. 2018;376(12):1131-1140</i> • <i>Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. Lumry et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1733-1741</i> • <i>Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings for the COMPACT trial. Li et al. Allergy Asthma Proc. 2018;39(5):365-70</i> |
| Study type and design | <i>COMPACT was an international, prospective, multicenter, dose-ranging phase 3 trial that was conducted from December 2013 through October 2015. Patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio by means of an interactive-response system to receive Berinert 2000/3000 at a dose of 40 IU/kg bw during the first 16-week treatment period followed by placebo for the second 16-week treatment period or vice versa; or Berinert 2000/3000 at a dose of 60 IU/kg bw followed by placebo or vice versa. Berinert 2000/3000 or placebo was administered by the patient twice weekly in a double-blind crossover manner during each treatment period. To maintain the blinding, a high-volume placebo (matching the volume of the 60 IU dose of Berinert 2000/3000) was provided to patients who received the 40 IU dose of Berinert 2000/3000 and a low-volume placebo to patients receiving the 60 IU dose of Berinert 2000/3000.</i> |
| Follow-up time | <i>The mean duration of exposure was 16.3±1.6 weeks for 40 IU, 16.0±2.1 weeks for 60 IU, and 15.3±3.3 weeks for combined placebo.</i> |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <p><i>Run-In Period Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Males or females aged 12 years or older.</i> • <i>A clinical diagnosis of hereditary angioedema type I or II.</i> • <i>Hereditary angioedema attacks over a consecutive 2-month period that required acute treatment, medical attention, or caused significant functional impairment.</i> • <i>For subjects who have used oral therapy for prophylaxis against HAE attacks within 3 months of Screening: use of a stable regimen within 3 months of Screening, with no plans to change.</i> <p><i>Eligibility Criteria for Entering Treatment Period 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Laboratory confirmation of type I or type II hereditary angioedema, including C1-esterase inhibitor functional activity less than 50% AND C4 antigen level below the laboratory reference range.</i> |

| | |
|---------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> No clinically significant abnormalities as assessed using laboratory parameters. During participation in the run-in period, subjects must have experienced hereditary angioedema attacks that required acute treatment, required medical attention, or caused significant functional impairment. <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <p><i>Run-In Period Exclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> History of clinical significant arterial or venous thrombosis, or current history of a clinically significant prothrombotic risk. Incurable malignancies at screening. Any clinical condition that will interfere with the evaluation of C1-esterase inhibitor therapy. Clinically significant history of poor response to C1-esterase therapy for the management of hereditary angioedema. Receiving therapy prohibited by the protocol, including medications for hereditary angioedema prophylaxis. Female subjects who started taking or changed dose of any hormonal contraceptive regimen or hormone replacement therapy (i.e., estrogen/progesterone-containing products) within 3 months prior to the screening visit. |
| Intervention | 23 patients were randomised to receive Berinert SC with a dose 40 IU/kg for 16 weeks followed by placebo treatment for 16 weeks and 22 patients were treated vice versa. 22 patients were randomised to Berinert SC 60 IU/kg bw followed by placebo treatment for 16 weeks and 23 patients were treated vice versa. |
| Baseline characteristics | <p>Baseline characteristics of patients in the intention-to-treat population (mean±SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> - age (years): 39.6±14.9 - female sex (no. (%)): (60 (67)) Body weight (kg): 81.6±23.7 Body-mass index: 28.6±7.1 No of attacks of angioedema in 3 months before screening: 9.8±6.6 Use of prophylaxis against attacks of hereditary angioedema in 3 months before screening (no. (%)): 38 (42) |
| Primary and secondary endpoints | <p>The primary efficacy endpoint was the number of attacks of angioedema</p> <p>Secondary efficacy endpoints were the percentage of patients who had a response (≥50% reduction vs. placebo in the number of attacks) and the number of times that rescue medication was used.</p> <p>Exploratory endpoints included the number of days of angioedema symptoms, severity of attacks, and proportion of patients in whom the number of attacks was reduced to less than one attack per 4-week period with placebo.</p> |
| Method of analysis | All efficacy analyses were performed in the intention-to-treat population, which included all the patients who had undergone randomization. Descriptive statistics were used. For the comparison of the number of attacks and the number of times that rescue medication was used, normalised for the number of days that the patient received the corresponding treatment, a least-square mean difference was estimated with 95% confidence intervals and P values with the use of a mixed-model accounting for the within-patient correlation. All statistical tests were two-sided. Statistical analyses were conducted with the use of SAS software version 9.1.3 (SAS Institute) |
| Subgroup analyses | No relevant subgroup analyses have been published |

Table A2B Main study characteristics CHANGE

| | |
|---|---|
| Trial name | CHANGE |
| NCT number | NCT01005888 |
| Objective | <i>The objective of the study was to evaluate the effect and safety of nanofiltrated C1 inhibitor concentrate (Cinryze) as prophylactic treatment in the management of HAE</i> |
| Publications – title, author, journal, year | <i>Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. Zuraw et al. NEJM. 2010;363(6):513-522</i> |
| Study type and design | <i>CHANGE was a placebo-controlled, double-blind phase 3 study that was conducted from March 2005 through May 2007. Patients who had been randomly assigned to a study drug in a corresponding acute-attack treatment study (NCT00289211) and who also had a history of at least two attacks per month were eligible to participate. Patients were randomly assigned to receive either C1 inhibitor concentrate (1000 IU) or placebo administered as an intravenous injection every 3 to 4 days for 12 weeks. This study period was followed by a consecutive 12-week treatment period where patients received the study medication that had not been assigned during the first period.</i> |
| Follow-up time | <i>No information about this in published article</i> |
| Population (inclusion and exclusion criteria) | <p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <p><i>- History of at least 1 HAE attack per month or any history of laryngeal edema</i></p> <p><i>In addition, this study was open to all subjects who:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Completed participation in LEVP2005-1/B (NCT01005888) any time after the final prophylactic therapy in Part B</i> • <i>Were enrolled but not randomized in LEVP2005-1/A (NCT00289211) after Part A was closed</i> • <i>Were enrolled and randomized in LEVP2005-1/A after LEVP2005-1/B was closed to enrollment, any time after the 3-day telephone follow-up</i> • <i>Were excluded from LEVP2005-1 for any of the following reasons:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Pregnancy or lactation</i> ○ <i>Age less than 6 years</i> ○ <i>Narcotic addiction</i> ○ <i>Presence of anti-C1 inhibitor (C1INH) autoantibodies</i> • <i>Were not enrolled in LEVP2005-1 after enrollment in LEVP2005-1 was closed, under the following circumstances:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Had a diagnosis of HAE: evidence of a low C4 level plus either a low C1INH antigenic level or a low C1INH functional level, or</i> ○ <i>Had a known HAE-causing C1INH mutation, or</i> ○ <i>Had a diagnosis of HAE based on a strong family history of HAE as determined by the principal investigator</i> <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> |

| | | | |
|---------------------------------|--|----------------------|----------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • History of allergic reaction to C1INH or other blood products • Participated in any other investigational drug study within the past 30 days other than those sponsored by Lev Pharmaceuticals • Received blood or a blood product in the past 60 days other than C1INH-nf | | |
| Intervention | <p>23 patients were randomised to receive Berinert SC with a dose 40 IU/kg for 16 weeks followed by placebo treatment for 16 weeks and 22 patients were treated vice versa. 22 patients were randomised to Berinert SC 60 IU/kg bw followed by placebo treatment for 16 weeks and 23 patients were treated vice versa.</p> <p>12 patients were randomised to receive C1 inhibitor and 12 patients received placebo for the first of two 12-week periods. Patients completing the first treatment period were crossed over to the other study treatment (C1 inhibitor or placebo respectively) for the second period.</p> | | |
| Baseline characteristics | | Placebo/C1 inhibitor | C1 inhibitor/placebo |
| | Age (years) | 34.5±14.8 | 41.7±19.3 |
| | Female sex – no. (%) | 11 (100) | 9 (81.8) |
| | Weight – kg | 76.3±25.7 | 70.5±9.3 |
| | Height – cm | 163.2±8.8 | 166.2±6.9 |
| Primary and secondary endpoints | <p>The primary efficacy endpoint was the number of attacks of angioedema during each treatment period, which was normalised for the number of days the subject participated during that period.</p> <p>Secondary endpoints, reported for each period, included the average severity of attacks, average duration of attacks, number of open-label injections of C1 inhibitor, and total number of days of swelling.</p> | | |
| Method of analysis | <p>A generalized-estimating-equation analysis of variance for the crossover study design was performed on the basis of a Poisson assumption, with effects for treatment sequence, treatment period, and subjects within sequence; each subject served as his or her own control. All subjects who completed the entire initial study injection during the crossover period were included in the analysis. Secondary endpoints were analysed by means of the Wilcoxon signed-rank test. All significant tests were two-sided, with a P value of less than 0.05 considered to indicate statistical significance. Analyses and summaries were produced with the use of SAS software (version 8.2, SAS Institute).</p> | | |
| Subgroup analyses | <p>No relevant subgroup analyses have been published</p> | | |

Results per study

Table A3a Results of study COMPACT

| Trial name: COMPACT | | | | | | | | | | | |
|--|--|----|---|---|----------------|---------|---|--------|---------|--|------------------------------|
| NCT number: NCT01912456 | | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation | References |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | | |
| <i>Number of time-normalized attacks per month</i> | SC Berinert (60 IU/kg bw) twice weekly | 43 | 0.52 (0.00-1.04) attacks | -3.51 | -4.21 to -2.81 | <0.001 | Not available in publication | | | <i>A least-square mean difference was estimated with 95% confident intervals and P values with the use of a mixed-model accounting for the within-patient correlation.</i> | |
| | Placebo | 42 | 4.03 (3.51 to 4.55) attacks | | | | | | | | |
| <i>Median reduction in the normalized number of attacks vs placebo</i> | SC Berinert (60 IU/kg bw) twice weekly | 40 | 95 (interquartile range, 79.0 to 100.0) % | N/A | | | N/A | | | | <i>Longhurst H et al (4)</i> |
| <i>Use of rescue medication per month</i> | SC Berinert (60 IU/kg bw) twice weekly | 43 | 0.32 (-0.33 to 0.97) | -3.57 | -4.50 to -2.64 | <0.001 | Not available in publication | | | | |
| | Placebo | 42 | 3.89 (3.23 to 4.55) | | | | | | | | |
| <i>% of patient with ≥90%</i> | | 43 | 58 (42-72) % | N/A | | | N/A | N/A | N/A | | |

| | | | | |
|---|--|------------------------------|--|------------------------------|
| <i>response vs placebo</i> SC Berinert (60 IU/kg bw) twice weekly | | | | |
| <i>EQ-5D (VAS) vs placebo (mean)*</i> SC Berinert (60 IU/kg bw) twice weekly 27 | 9.96 1.99 to 17.94 <0.05 | Not available in publication | <i>SF-66 questionnaires completed by patient at beginning and end of each of the two treatment periods. Only patients completed all SF-66 questionnaires included. Responses used to calculate PCS and MCS. Mean difference in within-subject scores between active and placebo treatment was evaluated and associated 95% Cis at the last assessment visit, without adjustments for multiple comparisons.</i> | <i>Lumry WR et al (9)</i> |
| <i>HADS (anxiety) vs placebo (mean)*</i> SC Berinert (60 IU/kg bw) twice weekly 27 | -1.15 -2.05 to -0.25 <0.05 | Not available in publication | | |
| <i>Percentage of patients who discontinue treatment due to adverse events</i> SC Berinert 86 Placebo 86 | One adverse event in the placebo group and two in the Berinert SC 60 IU/kg group led to withdrawal from the study. | | | <i>Longhurst H et al (4)</i> |

* See complete results for HRQoL outcomes in table E2, Lumry 2018 et al (9).

Table A3b Results of study CHANGE

| Trial name: <i>CHANGE</i> | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|----|---------------|---|--------------|---------|---|--------|---------|--|---------------------------|
| NCT number: <i>NCT01005888</i> | | | | | | | | | | | |
| Outcome | Study arm | N | Result (CI) | Estimated absolute difference in effect | | | Estimated relative difference in effect | | | Description of methods used for estimation | References |
| | | | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | 95% CI | P value | | |
| <i>Number of attacks over 12 weeks</i> | C1-inh (IV) 1000 IU every 3-4 day | 22 | 6.26 attacks | 6.47 | 4.21 to 8.73 | <0.001 | Not available in publication | | | <i>A generalized-estimating-equation analysis of variance for the crossover study design was performed on the basis of a Poisson assumption. The significant tests were two-sided.</i> | <i>Zuraw BL et al (7)</i> |
| | Placebo | 22 | 12.73 attacks | | | | | | | | |
| <i>Percentage of patients who discontinue treatment due to adverse events</i> | C1-inh (IV) 1000 IU every 3-4 day | 22 | | Four patients withdraw from the study but it is not stated in the publication if this was due to adverse events | | | | | | | |
| <i>Number of open-label</i> | C1-inh (IV) 1000 IU | 22 | 4.7±8.66 | Not available in publication | | | Not available in publication | | | <i>Number of open-label injections of C1-inh was</i> | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|----|-------------|------|---------------|-------|----|----|---|---|---------------------|
| <i>injections of C1-inh over 12 weeks (rescue medication)</i> | every 3-4 day Placebo | 22 | 15.4±8.41 | | | | | | <i>analysed by means of the Wilcoxon signed-rank test. The significant tests were two-sided</i> | Zuraw BL et al (7) | |
| <i>SF-36 (PCS) at the end of the treatment</i> | C1-inh (IV) 1000 IU every 3-4 day | 16 | 43.92±12.84 | 6.55 | 1.48 to 11.62 | 0.015 | NA | NA | NA | A mixed-model ANOVA with a period effect, a treatment effect, and adjustment for the baseline score was used. A repeated-measures approach, accounting for within-patient correlation was used. | Lumry WR et al (10) |
| | Placebo | 16 | 37.06±11.6 | | | | | | | | |
| <i>SF-36 (MCS) at the end of the treatment</i> | C1-inh (IV) 1000 IU every 3-4 day | 16 | 54.00±7.82 | 8.70 | 1.67 to 15.72 | 0.019 | NA | NA | NA | A mixed-model ANOVA with a period effect, a treatment effect, and adjustment for the baseline score was used. A repeated-measures approach, accounting for within-patient correlation was used. | Lumry WR et al (10) |
| | Placebo | 16 | 44.98±16.07 | | | | | | | | |

Results per PICO (clinical question)

Table A4 Results referring to Attack frequency and HRQoL

| | | | | | | | | |
|---------------------|---|-------------------------------|--------|---------|-------------------------------|----|---------|---|
| Results per outcome | Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible. | | | | | | | |
| | Studies included in the analysis | Absolute difference in effect | | | Relative difference in effect | | | Methods used for quantitative synthesis |
| | | Difference | 95% CI | P value | Hazard/Odds/Risk ratio | CI | P value | |

| | | | | | | | | |
|--|---|---|--------------|--------|--|--|-------|---|
| <i>Attack reduction in number of attacks vs placebo, least-square mean</i> | Berinert SC (COMPACT) vs.C1-INH IV (CHANGE) | 1.3 | 0.1 to 2.4 | 0.034 | Cannot be calculated based on available data | | | <p><i>From in-direct comparison, Bernstein et al (8)</i></p> <p><i>A least-squares mean difference was estimated with 95% confidence intervals and P-values.</i></p> |
| <i>Attack rate reduction vs. placebo (%), least-square mean</i> | Berinert SC (COMPACT) vs.C1-INH IV (CHANGE) | 32.8 | 14.4 to 51.2 | <0.001 | Cannot be calculated based on available data | | | <p><i>From in-direct comparison, Bernstein et al (8)</i></p> <p><i>A least-squares mean difference was estimated with 95% confidence intervals and P-values.</i></p> |
| <i>Attack rate reduction vs. placebo (%), adjusted median</i> | Berinert SC (COMPACT) vs.C1-INH IV (CHANGE) | 42.7 | 11.6 to 73.7 | 0.008 | Cannot be calculated based on available data | | | <p><i>From in-direct comparison, Bernstein et al (8)</i></p> <p><i>A least-squares mean difference was estimated with 95% confidence intervals and P-values.</i></p> |
| <i>Reduction rate ≥90% in monthly attacks (% or patients with reduction)</i> | Berinert SC (COMPACT) vs.C1-INH IV (CHANGE) | 39,1 % (57.3 % vs. 18.2 %) | | | OR=6.04 RR=3.15 * | 1.671 To 21.817 RR*: 1.489 to 4.556 | 0.007 | <p><i>From in-direct comparison, Bernstein et al (8)</i></p> <p><i>The percentage of subjects experiencing 90% reduction rates over placebo were compared using odds ratio derived from mixed logistic regression models.</i></p> |
| <i>HRQoL</i> | Berinert SC (COMPACT) vs.C1-INH IV (CHANGE) | N/A | N/A | N/A | NA | NA | NA | <p><i>Due to different HRQoL instruments used in COMPACT and CHANGE studies, it is not feasible to do an indirect comparison of HRQoL outcomes.</i></p> |
| <i>Percentage of patients who discontinue</i> | Berinert SC (COMPACT) vs.C1-INH IV | From the data available from the publications, it is not possible to do an indirect comparison of | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|----------|---|--|--|--|--|
| <i>treatment due to adverse events</i> | (CHANGE) | withdrawals due to adverse events and it is thus not possible to claim that there are differences in the tolerability of the different products | | | | |
|--|----------|---|--|--|--|--|

* using 18.2% prevalence per Fig2 in Bernstein manuscript

Table A5: Included and excluded publications from literature search

| Author | Title | Reference | Comment | Decision |
|-------------------------|---|---|--|-----------|
| Aygören-Pürsün E et al. | A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. | Pediatr Allergy Immunol. 2019 Apr 9 | P- not matching age group, <12 y C- no comparator since no studies on pediatric data only available for Berinert SC | Discarded |
| Aygören-Pürsün E et al | Preventing Hereditary Angioedema Attacks in Children Using Cinryze®: Interim Efficacy and Safety Phase 3 Findings | Int Arch Allergy Immunol. 2017;173(2):114-119 | P- not matching age group, <12 y C- no comparator since no studies on pediatric data only available for Berinert SC | Discarded |
| Bernstein J et al. | Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. | Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Mar 7;15:13 | Indirect comparison of available RCT including all PICO. | Included |
| Craig T et al. | Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks | J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Feb 15. pii: S2213-2198(19)30163-1 | Open label, but outcome and safety data relevant. P, I relevant. | Included |
| Hofstra JJ et al. | Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor®): | Clin Immunol. 2012 Mar;142(3):280-90 | P- including patients with acquired angioedema (AAE) – not possible to identify pts with only HAE | Discarded |

| | | | | |
|--------------------|---|--|---|-----------|
| | multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety | | | |
| Li HH et al. | Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial | Allergy Asthma Proc. 2018 Sep 14;39(5):365-370 | RCT. P, I, O relevant. | Included |
| Longhurst H et al. | Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor | N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1131-1140 | RCT. P, I, O relevant | Included |
| Lumry WR et al. | Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema | J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Sep - Oct;6(5):1733-1741.e3 | RCT. P, I relevant, O – relevant QoL instrument but not correct according to what's specified in Medicines council protocol | Included |
| Lumry WR et al. | Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks | Allergy Asthma Proc. 2014 Sep-Oct;35(5):371-6 | RCT. P, C relevant, O – relevant QoL instrument but not correct according to what's specified in Medicines council protocol | Included |
| Lumry WR et al. | Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children | J Pediatr. 2013 May;162(5):1017-22.e1-2 | P- not possible to identify pts >12 y only. C- no comparator since no studies on pediatric data only available for Berinert SC | Discarded |
| Riedl MA et al. | Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. | Lancet. 2017 Sep 30;390(10102):1595-1602 | I- recombinant C1-INH, not relevant comparator | Discarded |
| Valerieva A et al. | Recombinant human C1 esterase inhibitor | Expert Rev Clin Immunol. 2018 Sep;14(9):707-718 | I- recombinant C1-INH, not relevant comparator | Discarded |

| | | | | |
|-----------------|--|---|-------------------------------|-----------|
| | (Conestat alfa) for prophylaxis to prevent attacks in adult and adolescent patients with hereditary angioedema. | | | |
| Zuraw BL et al. | Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema | N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):513-22 | RCT. P, C, O relevant | Included |
| Zuraw BL et al. | Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate | Allergy: european journal of allergy and clinical immunology, 2015, 70(10), 1319-1328 | Open label. I, O not relevant | Discarded |

Medicinrådets protokol for vurdering af C1- esterase-inhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

| | |
|---------------------|------------|
| Godkendelsesdato | 21.06.2019 |
| Ikrafttrædelsesdato | 21.06.2019 |
| Dokumentnummer | 48019 |
| Versionsnummer | 1.0 |

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 ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 21.06.2019

Indhold

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Lægemiddelinformationer | 3 |
| 2 | Forkortelser | 4 |
| 3 | Formål | 5 |
| 4 | Baggrund | 5 |
| 4.1 | Nuværende behandling | 6 |
| 4.2 | C1-esterase-inhibitor | 6 |
| 5 | Kliniske spørgsmål | 7 |
| 5.1 | Klinisk spørgsmål 1 | 7 |
| 5.2 | Valg af effektmål | 7 |
| 6 | Litteratursøgning | 10 |
| 7 | Databehandling og analyse | 11 |
| 8 | Andre overvejelser | 12 |
| 9 | Referencer | 13 |
| 10 | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 14 |
| 11 | Versionslog | 15 |

1 Lægemiddelinformationer

| Lægemidlets oplysninger | |
|--------------------------------|---|
| Handelsnavn | Berinert® |
| Generisk navn | C1-esterase-inhibitor (human) |
| Firma | CSL Behring AB |
| ATC-kode | B06AC01 |
| Virkningsmekanisme | Berinert® består af oprenset og koncentreret C1-esterase-inhibitor fra humant plasma. Administrationen af Berinert® erstatter manglende eller dysfunktionelt C1-esterase-inhibitor hos patienten, hvorved genereringen af bradykinin begrænses. |
| Administration/dosis | Berinert® er beregnet til subkutan administration. Den anbefalede dosis er 60 IU/kg, to gange om ugen (hver 3.-4. dag). |
| Indikation | Berinert® til subkutan injektion er indiceret til profylakse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos unge og voksne patienter med mangel på C1-esterase-inhibitor. |

2 Forkortelser

| | |
|------|---|
| CI: | Konfidensinterval |
| EMA: | <i>European Medicines Agency</i> |
| HAE: | Arveligt angioødem (<i>hereditary angioedema</i>) |
| HR: | <i>Hazard ratio</i> |
| OR: | <i>Odds ratio</i> |
| RR: | Relativ risiko |

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de(t) kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af subkutan C1-esterase inhibitor (handelsnavn: Berinert®) som mulig standardbehandling af patienter med arveligt angioødem (HAE). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende Berinert® modtaget den 3. maj 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af Berinert® sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem subkutan C1-esterase inhibitor og intravenøs C1-esterase inhibitor af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

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. HAE viser sig ved anfaldsvise hævelser i hud og slimhinder. Hævelserne er meget smertefulde og funktionsbegrænsende, og rammer forskellige steder på kroppen. Ofte rammer 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 [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-esterase-inhibitor, hvilket resulterer i mangelfuld eller dysfunktionel C1-esterase-inhibitor. Der findes to typer af HAE. Hyppigst forekommer type I og type II HAE. Type I HAE er karakteriseret ved lav produktion af normalt C1-esterase-inhibitor. 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-esterase-inhibitor. Ved mangel eller dysfunktionalitet af C1-esterase inhibitor kan der opstå en kædereaktion, der kan få 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]. I 2014 opgjorde professor Anette Bygum HAE-patienterne i Danmark. Her var antallet 95 danske patienter tilhørende 31 danske familier med HAE type I og II [3]. Aktuelt er der registreret 109 patienter, som jævnligt kontrolleres på det Nationale Kompetencecenter for HAE på Odense universitetshospital. Samme 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 dødelige karakter af sygdommen 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 anfaldende er for den enkelte patient uforudsigeligt. Det samme er sværhedsgraden. Foruden sygdomsaktivitet, frekvens og sværhedsgrad af anfald, fylder sygdomsbyrden mellem anfaldene 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 den uforudsigelige og potentielt livstruende sygdom HAE har derfor stor betydning for livskvaliteten

med risiko for personlige omkostninger både 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.

4.1 Nuværende behandling

Behandlingsmål for HAE type I og II er at minimere anfaldshyppigheden og/eller anfaldenes sværhedsgrad. Behandlingen opdeles i akut anfaldsbehandling og forebyggende behandling.

Til anfaldsbehandling anvendes enten intravenøs substitution af manglende funktionelt C1-esterase-inhibitor (Berinert®/Cinryze/Ruconest) eller et bradykinin-blokerende præparat icatibant (Firazyr), som administreres subkutant. Når anfaldet først er i gang og hævelsen dannet, kan det være sværere at påvirke varigheden og sværhedsgraden af anfaldet med medicin. For at medicinen har optimal effekt, skal denne derfor helst tages tidligst muligt i anfaldets udvikling. Ved rettidig behandling reduceres varigheden til ½-3 timer, og behandlingssvigt ses sjældent; dog vil det variere, hvilken anfaldsbehandling patienten har størst gavn af. Ved anfaldsdebut kan patienten ikke selv vurdere, om anfaldet udvikler sig i mild, moderat eller svær grad. Strategien er derfor at behandle alle anfald. De fysiske rammer og det psykiske stress som patienten befinder sig i når anfaldet debuterer, kan være en udfordring i forhold til den intravenøse selvadministration.

Til forebyggende behandling anvendes de to produkter Berinert® og Cinryze. Begge produkter indeholder C1-esterase-inhibitor. Behandlingerne administreres intravenøst og oftest hver 3.-4. dag. Berinert® doseres efter vægt, hvor standarddosis er 20 enheder/kg. En standardpatient på 75 kg behandles således med 1.500 enheder hver 3.-4. dag. Cinryze anvendes oftest i en fast dosis på 1.000 enheder hver 3.-4. dag.

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]. Der eksisterer 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 med anfaldsbehandling. Da alle disse faktorer varierer over tid, vurderes behovet for forebyggende behandling ved hvert kontrolbesøg. Patientens præferencer er også en væsentlig faktor. Flere patienter ser en barriere i den nuværende forebyggende behandling, da den administreres i.v. Derfor er det i dag patienter med hyppige anfald, som overvejende behandles forebyggende. Ud af de 120 danske patienter anslår fagudvalget at ca. 30-40 patienter får forebyggende behandling. De fleste patienter administrerer selv deres anfaldsbehandling såvel som deres forebyggende behandling (eventuelt med hjælp fra pårørende). Patienter, der ikke selv behersker teknikken behandles på lokalt sygehus.

4.2 C1-esterase-inhibitor

Det virksomme indholdsstof i Berinert® er C1-esterase-inhibitor, som oprenses og koncentrerer fra humant plasma. Administrationen af C1-esterase-inhibitor erstatter manglende eller dysfunktionelt C1-esterase-inhibitor hos patienten, hvorved genereringen af bradykinin begrænses, og risikoen for angioødemanfald mindskes.

C1-esterase-inhibitor til subkutan injektion er indiceret til profylakse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem hos unge og voksne med mangel på C1-esterase-inhibitor.

C1-esterase-inhibitor administreres subkutant, og den anbefalede dosis er 60 IU/kg to gange om ugen (hver 3.-4. dag).

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af rutinemæssig forebyggelse med subkutan C1-esterase-inhibitor (Berinert®) hos voksne patienter og børn ≥ 12 år med arveligt angioødem sammenlignet med nuværende standardbehandling?

Population

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

Intervention

C1-esterase-inhibitor s.c. 60 enheder/kg hver 3.-4. dag.

Komparator

Profylaktisk behandling med i.v. C1-esterase inhibitor

Voksne: C1-esterase-inhibitor 1500 enheder i.v. hver 3.-. dag.

Børn ≥ 12 år: C1-esterase-inhibitor ca. 1000 enheder i.v. hver 3.-4. dag.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori.

I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den justerede mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi, vil være det halve af den retningsgivende værdi, i de tilfælde hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den retningsgivende MKRF end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

| Effektmål* | Vigtighed | Kategori | Måleenhed | Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel | Justeret mindste klinisk relevante forskel |
|--------------------------------|-----------|---|--|--|--|
| Anfaldsfrekvens | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel af patienter som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline | 10 %-points forskel mellem grupperne | 5 %-point |
| Helbredsrelateret livskvalitet | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Ændring fra baseline til uge X målt med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL) | 6 point | 3 point |
| | | | Andel af patienter som oplever en forbedring på 6 point fra baseline | Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel. Anvendes til bestemmelse af den relative effektforskel. | |
| Anfaldsfrekvens | Vigtig | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned | Gennemsnitlig procentuel reduktion på 20 % | 10 % |
| Bivirkninger | Vigtig | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel patienter der ophører behandling grundet bivirkninger | 10 %-points forskel mellem grupperne | 5 %-point |
| | | | Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for subkutan og intravenøs C1-esterase-inhibitor | - | - |

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

For alle effektmål ønskes som minimum en opfølgningstid på 12 uger. De komparative analyser skal baseres på sammenlignelige tidshorisonter. Alle antagelser og eventuelle forbehold som har betydning for tolkningen af analyseresultaterne skal tydeligt fremgå i den endelige ansøgning.

Kritiske effektmål

Anfaldsfrihed

Det ultimative ønske fra patienter er at blive symptomfrie. Ved at opnå symptomfrihed kan frygten for larynxødem elimineres, hvilket har stor betydning for patienternes livskvalitet. Fagudvalget vil vurdere subkutan C1-esterase-inhibitors effekt på andelen af patienter, som oplever symptomfrihed og anser det som et kritisk effektmål. Med den nuværende forebyggende behandling er det ganske få patienter, som opnår symptomfrihed. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som en forskel i andelen af patienter, som opnår en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens fra baseline. Fagudvalget anslår, at kun ca. 0,5-1,0 % opnår symptomfrihed med den nuværende standardbehandling, og den mindste klinisk relevante forskel er derfor sat til 10 %-point. Dette er baseret på fagudvalgets kliniske erfaring. Såfremt denne analyse ikke kan leveres, ønsker fagudvalget alternativt en analyse af andelen af patienter, som opnår en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens fra baseline. Andelen af patienter, som i dag opnår 90 % reduktion i anfaldsfrekvens, er også begrænset. Ud fra den tilgængelige evidens anslår fagudvalget, at ca. 18 % opnår en 90 % reduktion med den nuværende standardbehandling [6]. Derfor sættes den mindste klinisk relevante forskel til 15 %-point.

Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er et kritisk effektmål i vurderingen af subkutan C1-esterase-inhibitor, da HAE under anfald såvel som mellem anfald påvirker patientens livskvalitet.

Livskvalitet ønskes 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 [7]. Scoren går fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet. Fagudvalget ønsker, at vurderingen baseres 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 [8]. Den relative effektforskel for AE-QoL totalscore opgøres som andelen af patienter, der opnår en reduktion på 6,0 point fra baseline. Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for denne måleenhed.

Hvis der findes alternative livskvalitetsværktøjer, som kan muliggøre en indirekte sammenligning, kan data herfra inkluderes i den endelige ansøgning. Hvis data ikke muliggør en indirekte sammenligning, skal ansøger inkludere og diskutere livskvalitetsdata separat for både intervention og komparator.

Vigtige effektmål

Anfaldsfrekvens

Det primære behandlingsmål med rutinemæssig forebyggelse er at reducere frekvensen af angioødemanfald. Fagudvalget vil vurdere anfaldsfrekvens ved at se på forskellen i den gennemsnitlige procentvise ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned. Anfaldsfrekvens er et effektmål som traditionelt rapporteres i studier på forebyggende behandling af arveligt angioødem. Den procentvise ændring er valgt, fordi der er stor individuel variation i anfaldsfrekvens fra patient til patient. Fagudvalget anser en reduktion på 20 % som den mindste klinisk relevante forskel. Anfaldsfrekvens er et vigtigt effektmål.

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 fagudvalget, at bivirkninger inkluderes som et vigtigt effektmål. Den nuværende behandling er veltolereret, og patienterne oplever sjældent bivirkninger. Opstår der bivirkninger, er det oftest reaktioner ved injektionsstedet.

Fagudvalget 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. I dag ses stort set ingen behandlingsophør på grund af bivirkninger ved den valgte komparator.

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for subkutan C1-esterase-inhibitor og komparator med henblik på at belyse bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. Ansøger bedes bidrage med godkendt produktresumé for subkutan C1-esterase-inhibitor og komparator.

Mindre vigtige effektmål

Mortalitet

Som tidligere nævnt kan HAE potentielt være en livsfarlig sygdom, hvis der opstår luftvejsobstruktion som følge af larynxødem. 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. Mange patienter lever dog fortsat med frygten om det næste mulige alvorlige anfald af larynxødem. Ved at opnå symptomfrihed ved nye forebyggende behandlinger kan denne frygt elimineres. Mortalitet vurderes derfor ikke relevant i forbindelse med vurderingen af subkutan C1-esterase-inhibitor.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor subkutan C1-esterase-inhibitor er sammenlignet direkte med intravenøs C1-esterase-inhibitor.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af subkutan C1-esterase-inhibitor og intravenøs C1-esterase-inhibitor. Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af subkutan C1-esterase-inhibitors effekt og efter primærstudier af effekten af intravenøs C1-esterase-inhibitor. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes nedenfor. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestreng MEDLINE (via PubMed)

| # | Søgestreng | Kommentar |
|-----|--|---|
| #1 | "Angioedemas, Hereditary"[Mesh] | |
| #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 | "Complement C1 Inhibitor Protein"[Mesh] | |
| #7 | (C1*[tiab] AND Inhibitor*[tiab]) OR Cinryze[tiab] OR Berinert[tiab] OR C1NH[tiab] OR C1IN[tiab] | Søgetermer for intervention og komparator |
| #8 | #6 OR #7 | |
| #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 CENTRAL (via Cochrane Library)

| # | 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 | |
| #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 | [mh "Complement C1 Inhibitor Protein"] | |
| #8 | ((C1* AND Inhibitor*) OR Cinryze OR Berinert OR C1NH OR C1IN):ti,ab,kw | Søgetermer for intervention + komparator |
| #9 | #6 OR #7 | |
| #10 | #6 AND #9 | |

| | | |
|-----|---|----------------|
| #11 | ("conference abstract" or review):pt OR NCT*:au | |
| #12 | #10 not #11 | Samlet søgning |

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Administrationsvej

Tilvalg eller fravalg af forebyggende behandling har indtil i dag delvist været drevet af patientens præferencer, da der kan være en barriere overfor intravenøs selvadministration og den relativt hyppige dosering af C1-esterase-inhibitor. I kraft af den subkutane administration forventer fagudvalget, at en del af de patienter, som i dag har fravalgt forebyggende behandling, vil ønske en forebyggende behandling. Det er fagudvalgets vurdering, at det primært er de patienter, som i dag ikke er i stand til selv at administrere i.v.-behandling, som vil ønske det nye subkutane behandlingsalternativ. Fagudvalget estimerer, at det samlet vil være ca. 50 % af HAE-patienterne, som på sigt vil modtage forebyggende behandling (de 30-40 som i dag modtager forebyggende behandling og ca. 30 yderligere, som vil ønske at skifte fra anfaldsbehandling alene til forebyggende behandling). Derfor er det afgørende at få belyst de økonomiske konsekvenser ved en udvidelse af den nuværende patientpopulation.

Akkumuleret effekt over tid

Fagudvalget ønsker, at ansøger diskuterer, hvor hurtigt effekten indtræder, og hvornår steady state indtræder for både intervention og komparator.

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, Sisic 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. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo J-P, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:13.
7. 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.
8. 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

| Formand | Indstillet af |
|---------------------------------------|------------------------------|
| Rikke Elkjær Andersen Reservelæge | Lægevidenskabelige Selskaber |
| Medlemmer | Udpeget af |
| <i>Kan ikke udpege en kandidat</i> | Region Nordjylland |
| Runa Hyldgaard Poulsen Speciallæge | Region Midtjylland |
| Shailajah Kamaleswaran Speciallæge | Region Syddanmark |
| <i>Kan ikke udpege en kandidat</i> | Region Sjælland |
| <i>Kan ikke udpege en kandidat</i> | Region Hovedstaden |
| 2 patienter/patientrepræsentanter | Danske Patienter |

Medicinrådets sekretariat

| |
|--|
| Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk |
| Sekretariatets arbejdsgruppe: Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Gedske Thomsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder) |

11 Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|------------|---------------------------|
| 1.0 | 21.06.2019 | Godkendt af Medicinrådet. |