BESTIL PDF/UA

Medicinrådet

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til arveligt angioødem

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Version 1.0

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger 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.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	28. april 2021
Dokumentnummer	112542
Versionsnummer	1.0

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 28. april 2021

Indholdsfortegnelse

1. Begreber og forkortelser 4

2. Baggrund 5

3. Introduktion 5
3.1 Arveligt angioødem 5
3.2 Behandling af arveligt angioødem 7
3.3 Lægemidlerne 9

4. Medicinrådets kliniske spørgsmål 11
4.1 Akut anfaldsbehandling 11
4.1.1 Klinisk spørgsmål 1 11
4.2 Valg af effektmål – akut anfaldsbehandling 12
4.2.1 Kritiske effektmål 13
4.2.2 Vigtige effektmål 14
4.3 Kortvarig forebyggelse 14
4.3.1 Klinisk spørgsmål 2 14
4.4 Valg af effektmål – kortvarig forebyggelse 15
4.4.1 Kritiske effektmål 15
4.4.2 Vigtige effektmål 16
4.4.3 Klinisk spørgsmål 3 16
4.4.4 Klinisk spørgsmål 4 16
4.5 Valg af effektmål – af rutinemæssig forebyggende behandling 17
4.5.1 Kritiske effektmål 18
4.5.2 Vigtige effektmål 19
4.6 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler 20
4.6.1 Patientværdier og præferencer 20
4.6.2 Særlige patientpopulationer 20

5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen 21
5.1 Monitorering af effekt 21
5.2 Kriterier for opstart, skift, justering af dosis og seponering 21

6. Klinisk sammenligningsgrundlag 21

7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur 21
7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer 22
7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier 22
7.3 Udvælgelse af litteratur 23

8. Kvalitetsvurdering 23

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

9. Databehandling og -analyse 24

10. Referencer 25

11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet 26

12. Versionslog 27

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

1. Begreber og forkortelser

GRADE	System til at vurdere evidens *(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*
HAE	Arveligt angioødem (*hereditary angioedema)*
IE	Internationale enheder
ITT	Intention to treat
MeSH	Medical Subject Headings
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål *(Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PP	*Per-protocol*
RCT	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
SMD	*Standardized Mean Difference*

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem, fordi Medicinrådet den 13. maj 2020 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til arveligt angioødem. Medicinrådet besluttede dette, fordi terapiområdet er en væsentlig udgiftspost og er i stærk udgiftsvækst, og det er sandsynligt, at nogle lægemidler kan ligestilles, hvorved konkurrencen på området kan øges.

3. Introduktion

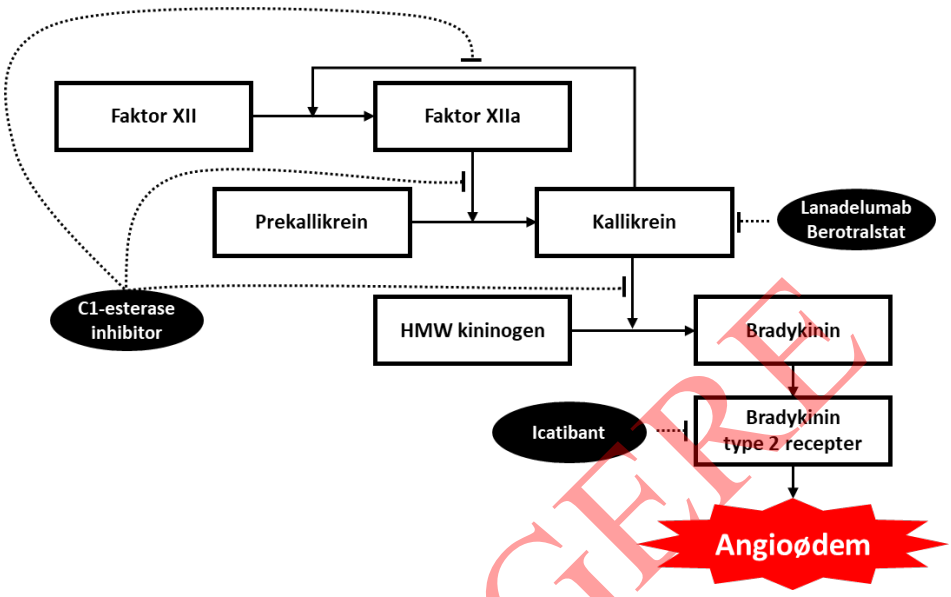
3.1 Arveligt angioødem

HAE er en sjælden, arvelig tilstand præget af uforudsigelige anfald af hævelser i hud og slimhinde kaldet angioødem. HAE debuterer oftest i de første teenageår, men for nogle allerede i barndommen. 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 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, som muliggør substitution af manglende funktionelt C1-esteraseinhibitor, er mortaliteten faldet drastisk, og i dag forekommer der stort set ikke dødsfald i Danmark som følge af HAE.

HAE skyldes en genetisk defekt i det blodbaserede protein C1-esteraseinhibitor, hvilket resulterer i mangelfuld eller dysfunktionel C1-esteraseinhibitor. Der findes tre typer af HAE. Hyppigst forekommer 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. Der er ikke forskel i den kliniske præsentation mellem de to typer af HAE. Som afbilledet på figur 1 opstår der, ved mangel eller dysfunktionalitet af C1-esteraseinhibitor, en kædereaktion, der kan få de små blodkar til at lække væske ud i det tilstødende væv. Der er tale om en kompliceret proces, hvor den manglende C1-esteraseinhibitor medfører en højere aktivitet af enzymet C1-esterase, der bl.a. øger mængden af bradykinin. Dette er årsagen til, at et ødem opstår [2].

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE



Figur 1. Overblik over den kædereaktion som forårsager et HAE anfald. På figuren er også illustreret de lægemidler, som anvendes til behandling af HAE. C1-esteraseinhibitor anvendes som anfaldsbehandling, kortvarig og rutinemæssig forebyggende behandling. Lanadelumab (og berotralstat hvis det godkendes af EMA) anvendes til rutinemæssig forebyggelse, mens icatibant kun anvendes ved akutte anfald.

Indenfor de seneste 20 år er der også beskrevet en tredje type af HAE, som adskiller sig fra HAE type I og II ved at patienterne har normale C1-esteraseinhibitorniveauer og normal funktion af C1-esteraseinhibitor (kaldet HAE med normal C1-esteraseinhibitor). Den kliniske fremtræden svarer til det symptombillede, som der ses ved HAE type I og II, men denne type debuterer ofte senere og anfaldsfrekvensen er typisk lavere. Behandlingen af HAE med normal C1-esteraseinhibitor følger i store træk behandlingsalgoritmen for HAE type I og II [3]. HAE med normal C1-esteraseinhibitor omfattes ikke at denne behandlingsvejledning, da den er yderst sjældent forekommende, og der kun findes sparsom information om den.

Den nøjagtige forekomst af HAE er ukendt, men det anslås, at HAE påvirker ca. 1 ud af 10.000-50.000 personer verden over [1,2]. Aktuelt er der registreret 109 danske patienter, som jævnligt kontrolleres på det Nationale Kompetencecenter for HAE på Odense Universitetshospital. En dansk 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 [4]. Uden behandling er et anfald karakteriseret ved stigende sværhedsgrad i løbet af de første 24 timer, hvorefter symptomerne vil aftage og senere ophøre af sig selv i løbet af de følgende 2-7 dage. Patienterne har ofte en god fornemmelse for, om et anfald er under udvikling. Der kan være tidlige tegn (prodromer) med almen utilpashed, træthed, humørsvingninger eller rødligt og evt. kløende udslæt (erythema marginatum).

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 [5]. Mønstret i anfaldene

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

er for den enkelte patient uforudsigeligt. Det samme er sværhedsgraden af anfaldene. 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-patienterne anfaldsfrie.

3.2 Behandling af arveligt angioødem

Behandling iværksættes i henhold til den gældende internationale guideline fra World Allergy Organization og European Academy Allergy and Clinical Immunology fra 2017 [6]. Behandlingen opdeles i akut anfaldsbehandling og hhv. kortvarig og rutinemæssig forebyggende behandling. Ikke alle behandlinger anvendes til alle tre formål.

Til anfaldsbehandling anvendes intravenøs substitution af C1-esteraseinhibitor (Berinert®/Cinryze/Ruconest) eller det bradykininblokerende præparat icatibant (Firazyr), som administreres subkutant (figur 1). De plasmaderiverede præparater Berinert og Cinryze har som de eneste lægemidler indikation til kortvarig forebyggende behandling.

Til kortvarig forebyggende behandling anvendes intravenøs substitution af C1-esterase-inhibitor i form af Berinert® eller Cinryze, som begge er godkendt til formålet.

Til rutinemæssig forebyggende behandling anvendes to behandlingsprincipper. Det ene princip består i substitution af manglende funktionelt C1-esteraseinhibitor, og her anvendes de to produkter Berinert® og Cinryze. Berinert® i.v. er blevet anvendt til formålet off-label og bliver fortsat anvendt off-label til forebyggende behandling. Det skyldes, at der før 2012, hvor Cinryze blev godkendt, ikke har været nogen godkendt rutinemæssig forebyggende behandling til HAE. Efter markedsføring af Cinryze har produktionsvanskeligheder desuden medført, at mange patienter har skiftet fra Cinryze til Berinert® i.v. for at undgå at stå uden behandling.

Behandlingen med Berinert® og Cinryze kunne indtil for ganske nylig kun administreres intravenøst. Berinert® er for nylig også blevet markedsført i en subkutan formulering med indikation til rutinemæssig forebyggende behandling. Medicinrådet besluttede den 26. august 2020 ikke at anbefale subkutan Berinert®[1].

Det andet behandlingsprincip består i at hæmme det aktive plasmakallikreins proteolytiske aktivitet, hvorved risikoen for angioødemanfald mindskes. Her anvendes et

[1] Medicirådet er i gang med en revurdering af subkutan Berinert.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

andet subkutant lægemiddel, lanadelumab (Takhzyro), som er et humant monoklonalt antistof. Berotralstat, som er en peroral behandling med samme virkningsmekanisme som lanadelumab, afventer endelig godkendelse fra Europa-Kommissionen[2]. Lanadelumab er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af HAE hos patienter på 12 år og derover. Medicinrådet har anbefalet lanadelumab som mulig standardbehandling hos patienter med minimum fire anfald om måneden. For patienter med væsentligt nedsat livskvalitet, som ikke opfylder kriteriet om fire månedlige anfald, kan behandlingen først opstartes efter enkeltansøgning til den regionale lægemiddelkomite.

Akut anfaldsbehandling

Behandlingsmålet med den akutte anfaldsbehandling er at standse udviklingen af anfaldet. I valget af behandling spiller patientens præferencer en væsentlig rolle, da det er individuelt, hvilken type af anfaldsbehandling som virker bedst for den enkelte patient. Fagudvalget anslår, at ca. halvdelen af patienterne foretrækker intravenøs substitution af C1-esteraseinhibitor (primært Berinert), mens den resterende del af patienterne foretrækker subkutan behandling med icatibant. 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 behandlingen derfor helst tages tidligst muligt i anfaldets udvikling. Ved rettidig behandling reduceres varigheden markant, og behandlingssvigt ses sjældent. Når et anfald debuterer, kan patienten ikke selv vurdere, om anfaldet udvikler sig i mild, moderat eller svær grad. Strategien er derfor at behandle alle anfald så tidligt som muligt med henblik på at standse udviklingen af anfaldet. Behandlingseffekten vil afhænge af, hvor tidligt medicinen administreres. Hvis behandlingen ikke startes i tide, stiger risikoen for behandlingssvigt og dermed behovet for gentagen indgift af anfaldsmedicin. 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.

Forebyggende behandling i forbindelse med indgreb (kortvarig)

Kortvarig forebyggende behandling er, som navnet antyder, forebyggende behandling i en afgrænset tidsperiode med henblik på at reducere risikoen for anfald i en periode, hvor patienten har en øget risiko for anfald. Det er f.eks. i forbindelse med invasive indgreb såsom operationer, tandbehandling eller kikkertundersøgelser, hvor den forebyggende behandling i dansk klinisk praksis gives ca. 30-60 minutter inden indgrebet. Målet med den kortvarige forebyggelse er at reducere antallet af indgrebsudløste anfald samt at undgå unødige komplikationer i forbindelse med indgrebet. Risikoen for anfald er øget op til 48 timer efter et indgreb.

Rutinemæssig forebyggende behandling (længerevarende)

Behandlingsmålet med den forebyggende behandling er at minimere anfaldshyppigheden og/eller anfaldenes sværhedsgrad. Der eksisterer ikke faste kriterier for, hvilke patienter der tilbydes forebyggende behandling. Behovet for forebyggende

[2] Godkendelse forventes april 2021.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

behandling vurderes under hensyntagen til patientens sygdomsaktivitet, anfalds-frekvens/anfaldssværhedsgrad, lokation af anfald, livskvalitet og 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.

Ud af det totale antal danske patienter (ca. 110) anslår fagudvalget, at ca. 1/3 af patienterne får forebyggende behandling. De fleste patienter administrerer selv deres anfaldsbehandling såvel som deres forebyggende behandling (eventuelt med hjælp fra pårørende). Et fåtal af patienter, der ikke selv behersker teknikken, behandles på lokalt sygehus.

3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af tabel 3.1

Tabel 3.1 Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation/population	Administration og dosering
Akut anfaldsbehandling			
Substitution af C1-esterase-inhibitor			
B06AC01	C1-inhibitor (human) (Berinert® 500 IE og 1500 IE, i.v.)	Behandling af akutte anfald og forebyggelse af anfald før et indgreb.	Voksne og børn 20 IE/kg legemsvægt i.v.
B06AC01	C1-inhibitor (human) (Cinryze)	Behandling og forebyggelse af angioødem-anfald inden en procedure hos voksne, unge og børn (fra 2 år og opefter) med hereditært angioødem (HAE).	Voksne og børn 12-17 år 1000 IE i.v. Børn 2-11 år > 25 kg: 1000 IE i.v. 10-25 kg: 500 IE i.v.
B06AC04	Conestat alfa (Ruconest)	Akut anfaldsbehandling af angioødem hos voksne, unge og børn (fra 2 år og derover) med hereditært angioødem (HAE) på grund af C1-esteraseinhibitormangel.	< 84 kg: 50 IE/kg legemsvægt i.v. > 84 kg: 4200 IE i.v.
Bradykinin-blokering			
B06AC02	Icatibant (Firazyr)	Symptomatisk behandling af akutte anfald af hereditært angioødem (HAE) hos voksne,	Voksne 30 mg s.c.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation/population	Administration og dosering
		unge og børn i alderen 2 år og opefter med C1-esteraseinhibitormangel.	Børn ≥ 2 år > 65 kg: 30 mg 51-65 kg: 25 mg 41-50 kg: 20 mg 26-40 kg: 15 mg 12-25 kg: 10 mg
Kortvarig forebyggelse inden indgreb			
Substitution af C1-esteraseinhibitor			
B06AC01	C1-inhibitor (human) (Berinert® 500 IE og 1500 IE, i.v.)	Behandling af akutte anfald og forebyggelse af anfald før et indgreb.	Voksne og unge (≥ 12 år) 1.000 IE i.v. mindre end 6 timer før et medicinsk eller kirurgisk indgreb eller tandbehandling.
			Børn 2-11 år 15-30 IE pr. kg legemsvægt i.v. mindre end 6 timer før et medicinsk eller kirurgisk indgreb eller tandbehandling.
B06AC01	C1-inhibitor (human) (Cinryze)	Behandling og forebyggelse af angioødem-anfald inden en procedure hos voksne, unge og børn (fra 2 år og opefter) med hereditært angioødem (HAE).	Voksne og børn 12-17 år 1.000 IE i.v. inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure.
			Børn 2-11 år > 25 kg: 1000 IE i.v. 10-25 kg: 500 IE i.v. inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure.
Rutinemæssig forebyggende behandling			
Substitution af C1-esterase-inhibitor			
B06AC01	C1-inhibitor (human) (Berinert® 500 IE og 1500 IE, i.v.)	Anvendes til formålet off-label.	Voksne og børn 20 IE/kg legemsvægt i.v.
B06AC01	C1-inhibitor (human) (Berinert® 2000 IE og 3000 IE, s.c.[3])	Profylakse af tilbagevendende anfald af hereditært angioødem (HAE) hos unge og voksne patienter med mangel på C1-esteraseinhibitor.	Voksne og unge (≥ 12 år) 60 IE/kg legemsvægt s.c. Reduktion til 40 IE/kg hver 3. eller 4. dag kan overvejes.

[3] Berinert® er endnu ikke markedsført i Danmark, men bliver det muligvis.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation/population	Administration og dosering
B06AC01	C1-inhibitor (human) (Cinryze)	Voksne og børn 12-17 år	1.000 IE i.v. hver 3. eller 4. dag.
		Børn 6-11 år	500 IE i.v. hver 3. eller 4. dag.
Kontrol af plasmakallikreinaktiviteten			
B06AC05	Lanadelumab (Takhzyro)	Rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af hereditært angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover.	Voksne og børn ≥ 12 år 300 mg s.c. hver 2. uge. Reduktion til 300 mg s.c. hver 4. uge kan overvejes.
Endnu ikke tildelt	Berotralstat (Orladeyo)	Rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af hereditært angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover.	Voksne og børn ≥ 12 år 150 mg p.o. én gang daglig

IE: internationale enheder.; i.v.: intravenøs; s.c.: subkutan; p.o.: peroral

IKKE GÆLDENDE

4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

4.1 Akut anfaldsbehandling

De kliniske spørgsmål er opdelt i henhold til formålet med behandlingen: Akut anfaldsbehandling, kortvarig forebyggende behandling forud for indgreb og rutinemæssig forebyggende behandling.

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til akut anfaldsbehandling til patienter med arveligt angioødem?

Population
Voksne og børn ≥ 2 år med HAE type I eller II.

Interventioner
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 20 IE/kg legemsvægt i.v. (Berinert 500 IE og 1500 IE).
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 500 IE i.v. (børn mellem 10-25 kg) (Cinryze).
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 1000 IE i.v. (børn > 25 kg og voksne) (Cinryze).
Conestat alfa i.v. 50 IE/kg legemsvægt (> 84 kg: 4200 IE) (Ruconest).
Icatibant 30 mg s.c. (51-65 kg: 25 mg; 41-50 kg: 20 mg; 26-40 kg: 15 mg; 12-25 kg: 10 mg) (Firazyr).

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator
Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål
Se afsnit 4.2.

4.2 Valg af effektmål – akut anfaldsbehandling

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne til akut anfaldsbehandling bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i tabel 4.1.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

Tabel 4.1 Effektmål til vurdering af akut anfaldsbehandling. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Anfaldsvarighed	Kritisk	Tid til første mærkbare symptomlindring (herunder lokationsspecifik effekt)	2 timer
		Tid til fuldstændigt symptomophør (herunder lokationsspecifik effekt)	4 timer
		Andel af patienter med symptomlindring indenfor 4 timer	15 %-point
Bivirkninger	Vigtig	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne	-

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

4.2.1 Kritiske effektmål

Anfaldsvarighed
I de kliniske studier, som har evalueret akut anfaldsbehandling hos patienter med HAE, anvendes patientrapporterede effektmål hyppigt. Det er kun i få tilfælde, at der er tale om validerede værktøjer. I studierne er der derfor heller ikke enighed om, hvilke værktøjer som anvendes. Dette gør det vanskeligt at sammenligne resultater på tværs af studier. Derfor er det nødvendigt at tage højde for flere faktorer, når data sammenlignes på tværs af studier. Dette inkluderer tiden fra anfaldets start, til patienten opstarter behandling, da behandlingseffekten forventes at være størst, når behandlingen opstartes tidligst muligt i anfaldets udvikling. Desuden er der også forskel på hvordan, hvornår og hvor ofte patienterne er blevet bedt om at vurdere behandlingseffekten.

Fagudvalget har valgt tre parametre til måling af behandlingernes evne til bremse udviklingen og lindre symptomer i forbindelse med et anfald. Det er nødvendigt med tre parametre, da der som nævnt er stor variation i, hvilke effektmål og definitioner heraf som er anvendt i de kliniske studier. Da effekten af behandlingen vurderes af patienten selv, forudser fagudvalget, at der vil være stor spredning i resultaterne for de enkelte effektmål, idet behandlingseffekten ofte opleves forskelligt fra patient til patient. Derfor har fagudvalget svært ved at fastsætte de mindste klinisk relevante forskelle. For patient og kliniker handler det grundlæggende om at bremse et anfald så hurtigt som muligt samt at afkorte varigheden af anfaldet mest muligt.

Tid til første mærkbare symptomlindring er udtryk for den tid, det tager, før patienterne oplever den første bedring af deres symptomer målt fra tidspunktet, hvor patienterne opstarter behandling. Der vil være stor variation i tiden til symptomlindring, da dette bl.a. vil afhænge af anfaldets lokation. Ved rettidig behandling opleves den første symptomlindring indenfor minutter til få timer. Fagudvalget estimerer, at den gennemsnitlige tid til første symptomlindring er ca. 2 timer. Med udgangspunkt heri er den mindste klinisk relevante forskel sat til 2 timer, da det vurderes at hvis effekten først indtræder efter 4 timer, vil det være en klinisk relevant forskel.

Tid til symptomophør er udtryk for den tid, det tager, fra patienten opstarter behandling, til patientens symptomer helt er forsvundet. I de placebokontrollerede studier vil det være relevant at undersøge, hvornår det var tilladt at bruge 'rescue'-medicin (dvs. behandle anfaldet) i komparatorarmen, da denne parameter påvirker tiden til symptomophør. Tiden til komplet symptomophør vil også afhænge af anfaldets karakter og lokation. Som regel opleves resolution efter ca. 12 timer, når behandlingen initieres, og når de første tegn på et anfald mærkes. Med udgangspunkt heri har fagudvalget fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 4 timer.

En opgørelse af andel patienter med symptomlindring indenfor 4 timer er en respons-vurdering, som angiver, hvor stor en andel af patienterne som oplever en vedvarende symptomlindring indenfor 4 timer efter behandlingsstart. Ved rettidig behandling vil de fleste patienter (ca. 70 %) opleve den første mærkbare symptomlindring indenfor 4 timer. Med udgangspunkt heri har fagudvalget fastsat den mindste klinisk relevante

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

forskel til 15 %-point. Grænsen på 4 timer er også en god indikator for behovet for genbehandling (dog kan rekommandationerne for genbehandling variere mellem de forskellige lægemidler). Behovet for genbehandling under samme anfald er individuelt og må igen forventes at afhænge af anfaldets karakter og lokation (f.eks. et larynxødem hvor genbehandling overvejes tidligere end ved andre anfalds lokationer), samt hvilken type behandling patienten anvender, og hvornår behandlingen tages efter anfaldets start. Fagudvalget vil diskutere behovet for genbehandling ved de forskellige behandlinger sammen med responsvurdering indenfor 4 timer.

Vurdering af effekt på ovenstående parametre vil også indeholde en beskrivelse af den specifikke effekt på følgende lokationer:

- Abdomen (mave-tarm-regionen)
- Larynx (de øvre luftveje)
- Ekstremiteter (perifere anfald)

4.2.2 Vigtige effektmål

Bivirkninger
Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til fravalg af behandling. Behandlingerne er generelt veltolererede, og patienterne oplever sjældent bivirkninger. Opstår der bivirkninger, er det oftest reaktioner ved injektionsstedet. Fagudvalget finder deres ikke grundlag for at foretage nogle kvantitative sammenligninger af lægemidlerne. Dette er bl.a. begrundet med de lave hændelsesrater for alvorlige bivirkninger eller bivirkninger, som medfører et behandlingsophør. Fagudvalget vil i stedet fokusere på en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for de forskellige behandlinger med henblik på at belyse alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne.

4.3 Kortvarig forebyggelse

4.3.1 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på valg af kortvarig forebyggende behandling til patienter med arveligt angioødem?

Population
Voksne og børn med HAE type I eller II.

Interventioner
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 1000 IE i.v. mindre end 6 timer før et medicinsk eller kirurgisk indgreb eller tandbehandling (voksne og unge ≥ 12 år) (Berinert 500 IE og 1500 IE).
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 15-30 IE pr. kg legemsvægt i.v. mindre end 6 timer før et medicinsk eller kirurgisk indgreb eller tandbehandling (børn 2-11 år) (Berinert).
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 1000 IE i.v. inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure (børn > 25 kg og voksne) (Cinryze).

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 500 IE i.v. inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure (børn mellem 10-25 kg) (Cinryze).

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator
Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål
Se afsnit 4.4.

4.4 Valg af effektmål – kortvarig forebyggelse

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne til kortvarig forebyggende behandling bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i tabel 4.2.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

Tabel 4.2 Effektmål til vurdering af kortvarigforebyggende behandling. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Anfaldsfravær	Kritisk	Andel af patienter som undgår et anfald i forbindelse med en procedure/et indgreb	10 %-point
Bivirkninger	Vigtig	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne	-

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

4.4.1 Kritiske effektmål

Anfaldsfravær
Det primære formål med den kortvarige forebyggende behandling er som tidligere nævnt at reducere antallet af indgrebsudløste anfald samt at undgå unødige komplikationer i forbindelse med indgrebet. Derfor ønsker fagudvalget at vurdere effekten af lægemidlerne på andelen af patienter, som undgår et anfald i forbindelse med en procedure/et indgreb. En succesfuld kortvarig forebyggende behandling vil forebygge alle angrebsudløste anfald. Derfor er det også sjældent, at patienterne oplever indgrebsudløste anfald. Fagudvalget vurderer, at den kortvarige forebyggende behandling

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

forhindrer anfald hos ca. 90 % af alle patienter. Fagudvalget har valgt at fastsætte den mindste klinisk relevant forskel til 10 %-point.

4.4.2 Vigtige effektmål

Bivirkninger
Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til fravalg af behandling. Behandlingerne er generelt veltolererede, og patienterne oplever sjældent bivirkninger. Opstår der bivirkninger, er det oftest reaktioner ved injektionsstedet. Fagudvalget finder derfor ikke grundlag for at foretage nogle kvantitative sammenligninger af lægemidlerne. Dette er bl.a. begrundet med de lave hændelsesrater for alvorlige bivirkninger eller bivirkninger, som medfører et behandlingsophør.

4.4.3 Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle på valg af rutinemæssig forebyggende behandling til voksne og unge (≥ 12 år) med arveligt angioødem?

Population
Voksne og unge (≥ 12 år) med HAE type I eller II.

Interventioner
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 20 IE/kg legemsvægt i.v. (Berinert 500 IE og 1500 IE).
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 1000 IE i.v. (Cinryze).
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 60 IE/kg legemsvægt s.c. (Berinert 2000 IE og 3000 IE).
Lanadelumab 300 mg s.c. hver 2. uge.
Berotralstat 150 mg p.o. én gang daglig.

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator
Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål
Se afsnit 4.5.

4.4.4 Klinisk spørgsmål 4

Er der klinisk betydende forskelle på valg af rutinemæssig forebyggende behandling til børn (2-11 år) med arveligt angioødem?

Population
Børn (2-11 år) med HAE type I eller II.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Interventioner
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 20 IE/kg legemsvægt i.v. (Berinert (500 IE og 1500 IE).
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 500 IE i.v. (børn mellem 10-25 kg) (Cinryze).
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 1000 IE i.v. (børn > 25 kg og voksne) (Cinryze).

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator
Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål
Se afsnit 4.5.

4.5 Valg af effektmål – af rutinemæssig forebyggende behandling

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne til rutinemæssig forebyggende behandling bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i tabel 4.3.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Tabel 4.3 Effektmål til vurdering af rutinemæssig forebyggende behandling. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Anfaldsfrihed	Kritisk	Andel af patienter som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline	10 %-point
Helbredsrelateret livskvalitet	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i den samlede score fra baseline til minimum uge 12 målt med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL)	6 point
		Andel af patienter som oplever en forbedring på 6 point fra baseline	20 %-point
Anfaldsfrekvens	Vigtig	Procentvis reduktion i antallet HAE-anfald pr. måned	15 %-point
		Gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de to behandlinger[†].	-
Bivirkninger	Vigtig	Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofil	-

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.
† Foruden opgørelsen af den gennemsnitlige reduktion i anfaldsfrekvens vil fagudvalget også lave en gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de forskellige behandlinger. Se mere under beskrivelsen af effektmålet.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

4.5.1 Kritiske effektmål

Anfaldsfrihed
Det ultimative ønske for patienterne er at blive symptomfrie. Ved at opnå symptomfrihed kan frygten for larynxødem elimineres, hvilket har stor betydning for patienternes livskvalitet. Fagudvalget vil vurdere de forebyggende behandlingers effekt på andelen af patienter, som oplever symptomfrihed og anser det som et kritisk effektmål. Effektmålet vil blive opgjort som en forskel i andelen af patienter, som opnår en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens fra baseline. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 10 %-point. Dette er baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Fra tidligere vurderinger på området er fagudvalget bekendt med, at der ikke findes publiceret data på 100 % reduktion i anfaldsfrekvens for alle de relevante behandlinger. Derfor vil fagudvalget også foretage en analyse for andelen af patienter, som opnår en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens fra baseline, hvis det findes relevant. Her fastsættes den mindste klinisk relevante forskel til 15 %-point.

Helbredsrelateret livskvalitet
Helbredsrelateret livskvalitet er et kritisk effektmål i vurderingen af de forebyggende behandlinger. Dette skyldes, at sygdommen under anfald såvel som mellem anfald har en betydelig indflydelse på patienternes 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. Analysen baseres på den gennemsnitlige 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]. En opgørelse af andelen af patienter, der opnår en reduktion på 6,0 point fra baseline vurderes at kunne supplere den gennemsnitlige opgørelse med henblik på at vise, hvor stor en andel af patienterne som oplever en klinisk meningsfuld forbedring i forbindelse med den forebyggende behandling. For denne opgørelse anser fagudvalget en forskel på 20 %-point som den mindste klinisk relevante forskel.

Hvis der findes alternative livskvalitetsværktøjer, som kan give et bedre grundlag for en sammenligning, vil fagudvalget overveje, om det vil være relevant at inkludere disse data i vurdering af behandlingernes indbyrdes effektforhold.

4.5.2 Vigtige effektmål

Anfaldsfrekvens
Det primære behandlingsmål med rutinemæssig forebyggelse er at reducere frekvensen af angioødemanfald. Medicinrådet vil belyse anfaldsfrekvens ved at se på forskellen i det gennemsnitlige antal af HAE-anfald pr. måned. I klinisk praksis skal der gå minimum 12 uger fra opstart af forebyggende behandling, førend behandlingseffekten kan vurderes. Anfaldsfrekvens er et effektmål, som traditionelt rapporteres i studier på forebyggende behandling af arveligt angioødem. Et tidligere studie har vist en gennemsnitlig reduktion i anfaldsfrekvens på 87 % hos patienter behandlet med 300 mg lanadelumab hver 2. uge. Den gennemsnitlige anfaldsfrekvens reduceres her fra ca. 3,5 anfald/måned før opstart af behandling til gennemsnitlig 0,26 anfald/måned efter 26 ugers behandling. I studiet sås også en betydelig effekt i placeboarmen, hvor anfaldsfrekvensen blev halveret fra ca. 4 anfald/måned før opstart af behandling til gennemsnitlig 1,97 anfald/måned efter 26 ugers opfølgning [9]. Fagudvalget har valgt en gennemsnitlig procentvis ændring som mindste klinisk relevante forskel for at tage højde for, at der er stor variation i anfaldsfrekvens fra patient til patient. Fagudvalget anser en forskel på 15 %-point i den gennemsnitlige anfaldsfrekvens som den mindste klinisk relevante forskel.

Ud over at reducere antallet af anfald kan behandlingerne også påvirke sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald). Derfor vil Medicinrådet også gennemgå sværhedsgraden (mild, moderat og svær) af de tilbageværende anfald ved de forskellige behandlinger.

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 Medicinrådet, at bivirkninger inkluderes som et vigtigt effektmål. Behandlingerne er generelt veltolererede, og patienterne oplever sjældent bivirkninger. Opstår der bivirkninger, er det oftest reaktioner ved injektionsstedet.

Medicinrådet ønsker bivirkninger opgjort som andel af patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

klinisk relevant. Dette begrundes med, at der i dag stort set ikke ses behandlingsophør på grund af bivirkninger ved de forebyggende behandlinger. Derfor ønsker fagudvalget heller ikke, at nogen behandlinger er forbundet med bivirkninger af en sådan karakter, at patienterne ophører med behandlingen.

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for de forskellige behandlinger med henblik på at belyse alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne.

4.6 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

4.6.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer indenfor dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

4.6.2 Særlige patientpopulationer

Gravide og ammende er en særlig patientpopulation, som ofte kræver ekstra opmærksomhed. Dette skyldes bl.a., at de anatomiske, fysiologiske og hormonelle ændringer, som opstår i forbindelse med en graviditet, kan have indflydelse på patientens sygdomsforløb og udvalget af behandlingsmuligheder. Således kan gravide og ammende kun behandles med Berinert og Cinryze.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

5.1 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

5.2 Kriterier for opstart, skift, justering af dosis og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

Dette vil bl.a. indeholde præcisering af, hvornår den forebyggende behandling bør opstartes, og hvordan og hvor ofte dosisjustering skal overvejes. Medicinrådet vil udarbejde anbefalinger i forhold til skift, der både omhandler skift ved manglende effekt eller bivirkninger samt skift af behandling, når der kommer en ny lægemiddelrekommandation.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

6. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.

7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde,* som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinrådet vil ikke foretage en systematisk søgning efter retningslinjer. Fagudvalget har kendskab til en række nyere internationale behandlingsvejledninger, som fagudvalget vil inddrage i arbejdet, i det omfang det findes relevant.

Hvis de kliniske retningslinjer efter Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, vil Medicinrådet benytte denne/disse.

7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinrådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Medicinrådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringtermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderer Medicinrådet disse i søgningen, ligesom Medicinrådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinrådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8) indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinrådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jf. Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data[4]. Medicinrådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

[4] For yderligere detaljer, se Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

7.3 Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinrådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte metaanalyser
- Randomiserede kontrollerede studier
- Enkeltarmede studier
- Observationelle studier

Medicinrådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikkesystematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials og letters mv.

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne kliniske retningslinjer og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinrådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

8. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere de udvalgte kliniske retningslinjers kvalitet vha. AGREE II. Tilsvarende vil to personer uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen foretage en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

Medicinrådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINeMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

Hvis Medicinrådet anvender effektestimater fra eksisterende metaanalyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

9. Databehandling og -analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinrådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinrådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmeta-analyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinrådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinrådets hjemmeside under Metoder.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

10. Referencer

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med [internet]. 2008;359(10):1027–36. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768946
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. Allergy [internet]. 2018;73(8):1575–96. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29318628
3. Okholm-Hansen MB, Winther AH, Fagerberg C, Jakobsen MA, Bygum A. [Review of a new subtype of hereditary angio-oedema with normal complement C1-inhibitor]. Ugeskr Laeger [internet]. 2018;180(6). Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429480
4. Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. Acta Derm Venereol [internet]. 2014;94(4):436–41. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202369
5. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy asthma Proc [internet]. 2014;35(1):47–53. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268449
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. World Allergy Organ J [internet]. 2018;11:5. Tilgængelig fra: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939455118301583
7. 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.
9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA [internet]. 2018;320(20):2108–21. Tilgængelig fra: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480729

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	**Indstillet af**
Carsten Bindslev-Jensen *Professor*	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	**Udpeget af**
Kan ikke udpege en kandidat	Region Nordjylland
Kan ikke udpege en kandidat	Region Midtjylland
Shailajah Kamaleswaran *Speciallæge*	Region Syddanmark
Kan ikke udpege en kandidat	Region Sjælland
Kan ikke udpege en kandidat	Region Hovedstaden
Christina Gade *Afdelingslæge*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Helle Houlbjerg Carlsen *Funktionsleder, farmaceut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Henrik Balle Boysen *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter
Jørn Schultz-Boysen *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE

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

12. Versionslog

Versionslog		
Version	**Dato**	**Ændring**
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet.

IKKE LÆNGERE GÆLDENDE