

Medicinrådets vurdering af lanadelumab 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	11. december 2019
Ikrafttrædelsesdato	11. december 2019
Dokumentnummer	64652
Versionsnummer	1.0

© 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, 11. december 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	9
8	Databehandling.....	9
9	Lægemidlets værdi.....	9
9.1	Konklusion.....	9
9.1.1	Gennemgang af studier.....	12
	Resultater og vurdering.....	14
9.1.2	Evidensens kvalitet.....	17
10	Andre overvejelser.....	17
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	18
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	18
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	18
14	Referencer.....	19
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	20
16	Versionslog.....	21
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	22
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	22
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	25

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Takhzyro®
Generisk navn	Lanadelumab
Firma	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
ATC-kode	B06AC05
Virkningsmekanisme	Lanadelumab er et fuldt humant, monoklonalt antistof. Lanadelumab hæmmer det aktive plasmakallikreins proteolytiske aktivitet. Øget plasmakallikreinaktivitet fører til angioødemanfald hos patienter med arveligt angioødem. Lanadelumab giver vedvarende kontrol af plasmakallikreinaktiviteten og begrænser dermed genereringen af bradykinin.
Administration/dosis	Lanadelumab er beregnet til subkutan administration. Den anbefalede startdosis er 300 mg hver 2. uge. Dosisnedsættelse til 300 mg lanadelumab hver 4. uge kan overvejes hos stabile patienter uden anfald, herunder især patienter med lav kropsvægt.
EMA-indikation	Takhzyro er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af hereditært angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover.

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at lanadelumab 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 effektforholder 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

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: Relativ risiko

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af lanadelumab 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 og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om lanadelumab 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 3 dage uden behandling (nogle op til 7 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. 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. Ved mangel eller dysfunktionalitet 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, 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 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, 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 bradykinin-blokerende præparat icatibant (Firazyr), som administreres subkutant. 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 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-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 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.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Lanadelumab er et fuldt humant monoklonalt antistof fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi, som hæmmer det aktive plasmakallikreins proteolytiske aktivitet, hvorved risikoen for angioødemanfald mindskes.

Lanadelumab er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af HAE hos patienter på 12 år og derover. Det administreres ved subkutan injektion i modsætning til den eksisterende profylaktiske behandling. Patienten eller eventuelt en pårørende kan, efter oplæring, selv administrere behandlingen.

Den anbefalede dosis er 300 mg hver 2. uge.

6 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen som blev godkendt af Medicinerådet den 21. juni 2019.

Ansøgningen indeholder en sammenligning med C1-esteraseinhibitor, som er den komparator, som er defineret i protokollen.

For effektmålene anfaldsfrihed, anfaldsfrekvens og bivirkninger er sammenligningen foretaget ved en indirekte analyse ved brug af Buchers metode med placebo som fælles komparator. Den indirekte analyse for anfaldsfrihed er baseret på absolutte effektestimater fra studierne, idet data fra komparatorstudiet ikke tillader udregning af et relativt effektestimater. Det relative effektestimater for sammenligningen mellem lanadelumab og C1-esteraseinhibitor er beregnet ud fra en antaget hændelsesrate på 18 % som svarer til andelen af patienter som opnår en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens ved behandling med komparator. For effektmålene anfaldsfrekvens og bivirkninger baseres den indirekte sammenligning på de relative effektestimater fra studierne. Den absolutte effektforskel for sammenligningen mellem lanadelumab og C1-esteraseinhibitor er, for effektmålet bivirkninger, beregnet ud fra en antaget hændelsesrate på 0 % som ophører med behandling på grund af en uønsket hændelse ved behandling med C1-esteraseinhibitor. For effektmålet livskvalitet er sammenligningen narrativ.

Medicinerådets sekretariat og fagudvalget er enige i ansøgers fremgangsmåde og vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- For effektmålet bivirkninger målt ved andelen af patienter, der ophører med behandling grundet bivirkninger, har ansøger anvendt andelen af patienter, der ophører med behandling grundet uønskede hændelser som grundlag for den indirekte sammenligning.

Fra evidens til kategori. Medicinerådet 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 effekttørrelser 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 lanadelumab og C1-esteraseinhibitor som angivet i protokollen. Der blev identificeret 117 referencer, som blev screenet på titel-abstract-niveau. 17 referencer blev screenet på fuldtekstniveau, og heraf blev 5 referencer fra 3 kliniske studier inkluderet. Ud over de fundne referencer blev *European Public Assessment Report* (EPAR) for lanadelumab og C1-esteraseinhibitor anvendt.

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

Titel	Forfatter og publikationsår	Intervention	Komparator	Studienavn	Fase	NCT-nummer
<i>Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial.</i>	Banerji et al., JAMA, 2018 [6]	Lanadelumab	Placebo	HELP-03	3	NCT02586805
<i>Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis.</i>	Banerji et al., NEJM, 2017 [7]	Lanadelumab	Placebo	DX-2930-02	1b	NCT02093923
<i>Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema.</i> <i>Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks.</i> <i>Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks.</i>	Zuraw et al., NEJM, 2010 [8] Lumry et al., Allergy Asthma Proc, 2014 [9] Bernstein et al., Allergy Asthma Clin Immunol, 2019 [10]	C1-esteraseinhibitor	Placebo	CHANGE	3	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 lanadelumab hos voksne patienter og børn ≥ 12 år med arveligt angioødem sammenlignet med nuværende standardbehandling?

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

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

Tabel 1: Kategorier og resultater

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Anfaldsfrihed Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel: 15 %-point Justeret: 7,5 %-point	Andel af patienter som oplever en 90 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline	Kritisk	44 %-point (18; 70)	Merværdi af ukendt størrelse	3,42 (1,98; 4,87)	Stor merværdi	Stor merværdi
Helbredsrelateret livskvalitet Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel: 6 point Justeret: 3 point	Ændring fra baseline målt med AEQoL Andel af patienter som oplever en forbedring på 6 point fra baseline	Kritisk	Intet estimat N/A*	Kan ikke kategoriseres N/A*	Intet estimat Intet estimat	Kan ikke kategoriseres Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Anfaldsfrekvens Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel: 20 Justeret: 10 %	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
Uønskede hændelser Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel: 10 %-point Justeret: 5 %-point	Andel patienter der ophører behandling grundet uønskede hændelser	Vigtig	-0,06 %-point (- 1,00; 90,3)	Kan ikke kategoriseres	0,94 (0,01; 91,31)	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 effektmål.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Nedenfor ses en oversigt over væsentlige studiekarakteristika

Tabel 2: Oversigt over studiekarakteristika

Studie	Studiedesign	Inklusionskriterier	Behandlings- arme	N	Effekt mål	Behandlings- varighed
HELP-03 [6]	Randomiseret Dobbelblindet Placebo- kontrolleret Parallelgruppe	HAE type I eller II ≥ 12 år ≥ 1 anfald pr. måned	Lanadelumab 150 mg q4w	28	<u>Primære</u> Investigator bekræftede HAE-anfald fra dag 0-182 <u>Sekundære</u> Investigator bekræftede HAE-anfald, som kræver anfaldsbehandling fra dag 0-182 HAE-anfald af moderate til svær intensitet	26 uger
			Lanadelumab 300 mg q4w	29		
			Lanadelumab 300 mg q2w	27		
			Placebo	41		
DX-2930- 02 [7]	Randomiseret Dobbelblindet Placebo- kontrolleret Parallelgruppe	HAE type I eller II ≥ 18 år ≥ 2 anfald pr. måned og min. 1 anfald indenfor seneste 6 måneder	Lanadelumab 400 mg q2w	11	<u>Primære</u> HAE-anfald pr. uge fra dag 8-50 <u>Sekundære</u> HAE-anfald pr. uge fra dag 1-50 HAE-anfald pr. uge fra dag 8-64 HAE-anfald pr. uge fra dag 8-92	2 doser med 14 dages mellemrum (dag 1 og dag 15)
			Lanadelumab 300 mg q2w	5		
			Lanadelumab 100 mg q2w	4		
			Lanadelumab 30 mg q2w	4		
			Placebo	13		
CHANGE [8]	Randomiseret Dobbelblindet Placebo- kontrolleret Cross-over	HAE type I eller II ≥ 6 år ≥ 2 anfald pr. måned	C1-Inhibitor i.v. hver 3-4 dag	11	<u>Primære</u> HAE-anfald normaliseret til antallet af dage i studiet <u>Sekundære</u> Gennemsnitlig affaldssværhedsgrad Gennemsnitlig varighed af anfald Forbrug af anfaldsmedicin	24 uger: 12 uger aktiv og 12 uger placebo
			Placebo	11		

I HELP-03-studiet er den primære analyse udført på *intention to treat*-populationen, som inkluderer alle randomiserede patienter, som har modtaget minimum en dosis af aktiv behandling eller placebo. Alle sikkerhedsanalyser er udført på *safety*-populationen, som består af alle patienter, som har modtaget minimum en dosis af aktiv behandling eller placebo.

I DX-2930-02 er alle *efficacy*-analyser udført på alle patienter behandlet med lanadelumab 300 mg eller mere og placebobehandlede patienter med en baseline affaldsfrekvens på minimum 2 anfald de foregående 3 måneder. Alle sikkerhedsanalyser er baseret på *safety*-populationen, der inkluderer alle randomiserede patienter, som har modtaget mindst en dosis af forsøgsmedicinen.

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.

Der er forskelle i studiedesignet for de inkluderede studier. Komparatorstudiet, CHANGE, er et overkrydsningsstudie, mens studierne for lanadelumab er parallelgruppestudier. I overkrydsningsstudier kan der være problemer med bl.a. *carry-over*-effekter fra den ene behandlingsperiode til den anden. I CHANGE-studiet er der testet for sekvens- og periodeeffekter (i hvilken rækkefølge patienten har fået aktiv behandling og placebo, og om der er forskelle i effekt mellem periode 1 og periode 2). I studiet er der ikke signifikante sekvens- og periodeeffekter.

Der er også forskel i behandlingsvarigheden mellem de inkluderede studier, hvor effektestimaterne for lanadelumab primært er baseret på 26 ugers behandling, mens effektestimater for C1-esteraseinhibitor baseres på 12 ugers aktiv behandling. De to behandlinger har forskellig administrationsvej og farmakokinetik, og derfor er det vanskeligt at vurdere, om forskellen i behandlingsvarighed påvirker de indirekte effektestimater. Fagudvalget vurderer dog, at behandlingsvarigheden ikke påvirker estimaterne, fordi data for hvert lægemiddel er opgjort på det tidspunkt, hvor lægemidlet forventes at have maksimal effekt, altså efter *steady state*-koncentrationen er opnået.

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 i.v., 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 dosiseskalationsstudie med CINRYZE har vist, at nogle patienter kan opnå en bedre effekt, hvis præparatet indgives i en højere dosis [11]. Derfor er der risiko for, at effekten af C1-esteraseinhibitor er underestimeret i studiet.

Population

Indenfor studierne

Som det fremgår af tabel 2, er der tale om studier med relativt få patienter i hver af behandlingsarmene. I det største studie (HELP-03) er der under 30 patienter randomiseret i hver af de aktive behandlingsarme. I DX-2930-02 er der blot randomiseret 5 patienter til behandling med lanadelumab 300 mg hver 2. uge og 13 patienter til placebo. Komparatorstudiet (CHANGE) har 11 patienter i hver behandlingsarm, men idet der er tale om et overkrydsningsforsøg har det højere statistisk styrke, end hvis studiet var udført som et parallelgruppeforsøg med det samme patientantal.

Indenfor studierne er det lave antal af patienter medvirkende til, at der observeres lidt forskelle i baselinekarakteristika mellem behandlingsarmene. I CHANGE-studiet vurderes det ikke at have betydning, idet overkrydsningen gør, at hver patient fungerer som sin egen kontrol. I DX-2930-02 observeres der bl.a. forskelle i patienternes historiske anfaldsfrekvens, kønsfordeling og alder. Det er sandsynligvis de lave patientantal, fremfor selve randomiseringen, der er årsag til disse forskelle. I HELP-03 er der tilsyneladende lidt forskel i kønsfordelingen, særligt mellem patienter randomiseret til lanadelumab 300 mg q2w og patienter randomiseret til placebo, idet der er en højere andel af kvinder i placebogruppen. Der er dog ikke grund til at tro, at behandlingseffekten er forskellig mellem kvinder og mænd. Den historiske anfaldsfrekvens (i de foregående 12 måneder) varierer også mellem grupperne. Denne forskel er ikke i samme grad afspejlet i anfaldsfrekvensen i run-in perioden, som synes mere sammenlignelig på tværs af behandlingsarmene. Derfor vurderes forskellen i den historiske anfaldsfrekvens ikke at have betydning.

Mellem studierne

Der er vanskeligt at vurdere, om der er forskel i anfaldsfrekvensen ved baseline mellem studierne. Studiernes inklusionskriterier angiver, at patienter i CHANGE-studiet har min. 2 anfald pr. måned, mens patienter i HELP-03 og DX-2930-02 har henholdsvis min. 1 anfald pr. måned og min. 2 anfald pr. år, hvoraf et af anfaldene har været indenfor de seneste 6 måneder. Anfaldsfrekvensen ved baseline er ikke opgivet i CHANGE-studiet. I HELP-03 og DX-2930-02 er den månedlige anfaldsfrekvens ved baseline opgjort til henholdsvis 3,7 anfald pr. måned og 0,33-0,39 anfald pr. uge (svarende til ca. 1,3-1,6 anfald per måned). Fagudvalget har ikke kendskab til dokumentation, der viser, om behandlingseffekten afhænger af udgangspunktet. Baseret på fagudvalgets kliniske erfaring forventes effekten relativt at være uafhængig af udgangspunktet.

Fagudvalget har samlet vurderet, at studierne er tilstrækkelig ens, 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.

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. I protokollen er der defineret en retningsgivende mindste klinisk relevant forskel på 15 %-point.

I HELP-03-studiet oplevede 44,4 % af patienterne, at de blev anfaldsfri (helt fravær af anfald under studiet) ved behandling med lanadelumab 300 mg q2w, mens kun 2,4 % af patienterne behandlet med placebo oplevede anfaldsfrihed. Der er dermed en markant højere andel, som opnår anfaldsfrihed ved behandling med lanadelumab end ved behandling med placebo. Som nævnt ovenfor er der ikke grundlag for en sammenligning af 100 % anfaldsfrihed med i.v. C1-esteraseinhibitor, men fagudvalget bemærker, baseret på deres kliniske erfaring, at andelen af patienter, som opnår anfaldsfrihed med den nuværende standardbehandling, er meget begrænset (estimeret til ca. 0,5-1,0 % i protokollen).

I HELP-03-studiet er forskellen i andelen af patienter, som opnår 90 % reduktion i deres anfaldsfrekvens fra baseline på 61,8 %-point (39,5; 78,8) sammenlignet med placebo. I CHANGE-studiet er forskellen i 90 % reduktion mellem C1-esteraseinhibitor og placebo på 18,2 %-point (6,6; 40,1). Resultatet af den indirekte sammenligning viser, at en højere andel af patienter behandlet med lanadelumab opnår 90 % reduktion i deres anfaldsfrekvens, idet effekttestimatet baseret på den indirekte analyse er 44 %-point (18; 70).

Baseret på den absolutte effektforskel har lanadelumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. anfaldsfrihed, idet den nedre grænse i konfidensintervallet for det indirekte effekttestimat er højere end den justerede mindste klinisk relevante forskel på 7,5 %-point.

Den relative effektforskel er afledt af den absolutte effektforskel, som var udgangspunktet for den indirekte analyse. Det relative estimat på 3,42 (1,98; 4,87) er beregnet ved brug af en antaget hændelsesrate på 18 % som svarer til andelen af patienter som opnår 90 % reduktion i deres anfaldsfrekvens fra baseline ved behandling med C1-esteraseinhibitor. Baseret på den relative effektforskel har lanadelumab foreløbigt en **stor merværdi** vedr. anfaldsfrihed, idet den nedre grænse for konfidensintervallet på 1,98 er større end 1,33.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at lanadelumab 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.

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 betydnende ved anvendelse af AE-QoL. Der foreligger kun data med AEQoL fra HELP-03-studiet med lanadelumab, og derfor har det ikke været muligt at lave en indirekte sammenligning for dette effektmål.

I HELP-03-studiet oplevede patienter behandlet med lanadelumab 300 mg q2w en reduktion på AE-QoL på 21,29 point (14,37; 28,21), mens patienter i placebogruppen i gennemsnit oplevede en mindre markant forbedring, udtrykt ved en reduktion på 4,72 point (1,02; 10,46). De gennemsnitlige ændringer fra baseline indikerer, at patienter behandlet med lanadelumab oplever en klinisk betydnende forbedring af deres livskvalitet sammenlignet med placebo, idet forskellen mellem lanadelumab og placebo på 16,57 point (4,62; 28,53) er højere end den mindste klinisk relevante forskel på 6 point. Resultaterne fra HELP-03-studiet viser i øvrigt, at en betydeligt højere andel af patienter behandlet med lanadelumab (80,77 %) oplever en forbedring på minimum 6 point sammenlignet med placebo (36,84 %).

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 8 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 [12]. Resultaterne er opgjort som gennemsnitlige ændringer i domænespecifikke og overordnede score [9]. De to globale score *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 scorere. Fagudvalget har ikke kendskab til publicerede mindste klinisk relevante forskelle på SF-36 for patienter med HAE, og derfor er der ikke grundlag for at vurdere, om de statistisk signifikante forskelle også er klinisk relevante.

Idet der ikke foreligger komparativ evidens for livskvalitet mellem lanadelumab og C1-esteraseinhibitor, har fagudvalget ikke noget grundlag for at kategorisere lanadelumabs værdi. Derfor fastsættes den foreløbige kategori for livskvalitet til **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget noterer sig, at begge behandlinger påvirker 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 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.

De relative effektestimater danner grundlag for den indirekte analyse. Baseret på den relative effektforskel på 0,27 (0,13; 0,55) har lanadelumab foreløbigt en **stor merværdi** vedr. anfaldsfrekvens, idet den øvre grænse for konfidensintervallet på 0,55 er mindre end 0,75.

Den absolutte effektforskel er beregnet med udgangspunkt i det relative effektestimater. Beregningen er uafhængig af hændelsesraten for komparator, da de absolutte effektforskelle er opgjort som en procentvis forskel. Baseret på den absolutte effektforskel på -73 % (-87; -45) har lanadelumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. anfaldsfrekvens, idet den øvre grænse for konfidensintervallet på -45 % er lavere end den justerede mindste klinisk relevante forskel på -10 %.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at lanadelumab har en **stor merværdi** vedr. anfaldsfrekvens (meget lav evidens kvalitet) idet både den relative og den absolutte effekt viste en gevinst ved lanadelumab sammenlignet med C1-esteraseinhibitor. På den absolutte skala lå effektestimateret noget højere end den mindste klinisk relevante forskel.

Uønskede hændelser (vigtig)

Fagudvalget ønsker bivirkninger opgjort som andel af patienter, der ophører med behandlingen på grund af bivirkninger, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant. Ansøger har anvendt andelen af patienter, som ophører med behandling på grund af uønskede hændelser som grundlag for den indirekte sammenligning. Fagudvalget anser uønskede hændelser som et brugbart alternativ, idet bivirkninger udgør en delmængde af den samlede mængde uønskede hændelser og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point fortsat er gældende.

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 C1-esteraseinhibitor er der ingen patienter, som ophører med behandling på grund af uønskede hændelser. Det samme gør sig gældende i DX-2930-02-studiet, mens kun en patient i placebogruppen ophørte med behandling på grund af en uønsket hændelse i HELP-03-studiet. Ingen af patienterne behandlet med lanadelumab 300 mg q2w ophørte med behandling på grund af uønskede hændelser.

Baseret på den absolutte og den relative effektforskel kan værdien af lanadelumab foreløbigt **ikke kategoriseres**, idet de få events medfører et meget bredt konfidensinterval for det indirekte effektestimater.

På aggregeret niveau kan fagudvalget, på grund af usikkerheder, **ikke kategorisere** lanadelumabs værdi vedr. uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør (meget lav evidens kvalitet). De få hændelser antyder, at begge behandlinger er veltolererede. Fagudvalget finder det derfor også rimeligt at antage, at der ikke er forskel på de to behandlinger, hvad angår andelen af patienter, som ophører med behandling på grund af uønskede hændelser.

Gennemgang af bivirkninger

Den mest almindeligt (52,4 %) observerede bivirkning forbundet med lanadelumab var reaktioner på injektionsstedet, herunder smerter på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet og blå mærker på injektionsstedet. Af disse reaktioner var 97 % af mild sværhedsgrad, og 90 % forsvundet inden for 1 dag, efter de indtrådte og med en gennemsnitsvarighed på 6 minutter.

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

Generelt vurderes både lanadelumab og C1-esteraseinhibitor at være veltolererede behandlinger.

9.1.2 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 lanadelumab og placebo er vurderet som værende **lav**. Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem C1-esteraseinhibitor og placebo er vurderet som værende **meget lav**. Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem lanadelumab og C1-esteraseinhibitor er nedgraderet et niveau for *indirectness*, idet der er tale om en indirekte sammenligning. Den samlede kvalitet ender dermed på meget lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

10 Andre overvejelser

Akkumuleret effekt over tid

Da behandlingsvarigheden i henholdsvis lanadelumab-studierne og C1-esteraseinhibitor studiet er forskellig, bad fagudvalget ansøger om at diskutere, hvor hurtigt effekten for de enkelte præparater indtræder og samtidig hvornår *steady state*-koncentrationen forventes at være opnået. Ansøger har i diskussionen taget udgangspunkt i præparaternes plasmahalveringstid og tid til *steady state*. C1-esteraseinhibitor har en kort halveringstid og behandlingen indgives ofte (hver 3.-4. dag). *Steady state*-koncentrationen opnås, i kraft af administrationsvejen, indenfor relativ kort tid. For lanadelumab opnås *steady state*-koncentrationen først efter 70 dage. Effekten af lægemidlerne vurderes på denne baggrund at være opgjort på et tidspunkt, hvor lægemidlerne hver især må forventes at have maksimal effekt.

Vedrørende dosisreduktion

I protokollen bad fagudvalget ansøger om at bidrage med information om, hvor mange patienter som forventes at blive reduceret til 300 mg hver 4. uge. Fagudvalget kan med det begrænsede kendskab til lanadelumab ikke vurdere, om det vil være muligt at reducere doseringsfrekvensen til hver 4. uge og har heller ikke noget grundlag for at vurdere, hvor mange patienter der vil have tilstrækkelig gavn af behandling hver 4. uge. Ifølge lanadelumabs produktresumé kan dosisreduktion overvejes hos patienter, der er stabilt anfaldsfrie, især hos patienter med lav vægt. Derfor må det forventes, at dosis hos en andel af patienterne kan reduceres og ikke alle patienter forventes at skulle behandles med fuld dosis hver 2. uge.

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 forslår følgende kriterier for opstart af forebyggende behandling:

- Min. 4 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 lanadelumab til forebyggende behandling af patienter med HAE giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med i.v. C1-esteraseinhibitor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget har i den samlede vurdering lagt vægt på, at en betydeligt større andel af patienterne opnår 90 % reduktion i anfaldsfrekvensen med lanadelumab sammenlignet med 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 ligeledes påvist en stor merværdi af lanadelumab sammenlignet med C1-esteraseinhibitor. Fagudvalget har lagt vægt på, at lanadelumab er veltolereret på lige fod med C1-esteraseinhibitorer, og at der ikke er set væsentlige bivirkninger i studierne. 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, lanadelumab forbedrer livskvaliteten sammenlignet med C1-esteraseinhibitor. Dog bemærker fagudvalget, at der er påvist en betydelig effekt af lanadelumab på livskvalitet sammenlignet med placebo, hvor en stor andel af patienter opnår en klinisk relevant forbedring af livskvalitet. I den samlede vurdering har fagudvalget også inddraget usikkerheden vedrørende komparator fra den indirekte sammenligning. I CHANGE-studiet administreres C1-esteraseinhibitor som en fast dosis på 1.000 enheder. I dansk klinisk praksis gives C1-esteraseinhibitor i en gennemsnitlig dosis på 1.500 enheder, som kan øges til op mod 2.500 enheder, hvis effekten ikke er tilfredsstillende. Dette er medvirkende til, at effekten af komparator i studiet sandsynligvis er underestimeret i forhold til den behandling, som gives i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget forventer desuden, at den stigmatisering, som mange patienter oplever som følge af hyppig behandling og anfald, vil blive reduceret ved behandling med lanadelumab for en stor andel af patienterne.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at lanadelumab 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. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(20):2108–21.
7. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717–28.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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*. 2(1):77–84.
12. 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>Afventer udpegning</i>	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
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	11. december 2019	Godkendt af Medicinrådet

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Banerji et al., 2018. HELP-03. NCT02586805

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	<p>Patienterne er randomiseret 2:1 til enten placebo eller lanadelumab. For lanadelumab er patienterne randomiseret 1:1:1 til én af de tre aktive behandlingsarme. Alle patienter modtog injektioner hver 2. uge. Patienter allokeret til aktiv behandling hver 4. uge fik placebo mellem de aktive behandlinger. Randomisering foregik via et interaktivt webbaseret randomiseringssystem (Rho Inc) af blindet studiepersonale. Randomiseringen var stratificeret på den normaliserede anfaldsfrekvens.</p> <p>Der er tendens til forskelle i visse baselinekarakteristika, f.eks. den historiske anfaldsfrekvens, kønsfordeling og anvendelse af forebyggende behandling op til studiets start.</p>
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.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Low	Alle effektivitetsanalyser blev udført på intention to treat-population, defineret som alle randomiserede patienter eksponeret for aktiv behandling eller placebo. Sikkerhedsanalyser blev udført på sikkerhedspopulationen, som omfattede alle patienter, der modtog en eller flere doser af studiemedicin; analyser blev udført i henhold til den faktiske modtagne behandling. Der er transparent og sammenligneligt frafald i alle behandlingsarme.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Dobbeltblindet studie. Hverken personale eller patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	Analyser udført efter den statistiske analyse plan.
Overall risk of bias	Low	Den samlede risiko for bias vurderes som <i>low</i> , selvom ubalance i visse baselinekarakteristika medfører <i>some concerns</i> i forhold til randomiseringen.

Fagudvalget bemærker at:

- Dyax Corp (nu Shire Human Genetic Therapies) var involveret i designet og gennemførelsen af studiet, herunder indsamling, håndtering, analyse og fortolkning af data og i gennemgangen af manuskriptet.
- En stor del af forfatterne har økonomiske interessekonflikter.

Banerji et al., 2017. DX-2930-02. NCT02093923

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	<p>Patienterne er randomiseret 2:1 til enten placebo eller lanadelumab. Behandlingsallokering foregik via et <i>Interactive Web-based Randomization System (IWRS)</i>.</p> <p>De er tendens til forskelle i visse baselinekarakteristika, f.eks. den historiske anfaldsfrekvens og kønsfordeling. Der er tale om meget små grupper, så det skyldes sandsynligvis tilfældigheder.</p>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	Dobbeltblindet studie. Hverken personale, patienter eller sponsor har kendskab til, hvilken behandling patienterne får.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Low	Der blev udført en post hoc-modificeret intention to treat-effektivitetsanalyse, der udelukkede to patienter. Sikkerhedsanalyser blev udført på sikkerhedspopulationen, som omfattede alle patienter, der modtog en eller flere doser 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.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	Analyser udført efter den offentliggjorte protokol.
Overall risk of bias	Low	Den samlede risiko for bias vurderes som <i>low</i> , selvom ubalance i visse baseline karakteristika medfører <i>some concerns</i> i forhold til randomiseringen.

Fagudvalget bemærker at:

- Dyax Corp (nu Shire Human Genetic Therapies) var involveret i designet og gennemførelsen af studiet, herunder indsamling, håndtering, analyse og fortolkning af data.
- 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	Randomiseringsproceduren er stort set ikke beskrevet. Der er ikke umiddelbart forskelle i baselinekarakteristika. Der er tale om små behandlingsgrupper. 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.
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) og patienter har kendskab til, hvilken behandling patienterne får.
Effect of adhering to intervention	Low	
Missing outcome data	Low	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. Manglende data blev ikke forsøgt imputeret.
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Dobbeltblindet studie. Hverken personale (med undtagelse af en ublindt farmaceut) og 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

Lanadelumab vs. placebo

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	lanadelumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Anfaldsfrihed (follow up: 26 weeks; assessed with: Andel af patienter som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	12/27 (44.4%)	1/41 (2.4%)	RR 18.2 (2.5 to 132.2)	42 more per 100 (from 18 more to 62 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Anfaldsfrihed (follow up: 26 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	18/27 (66.7%)	2/41 (4.9%)	RR 13.8 (3.5 to 54.9)	62 more per 100 (from 40 more to 79 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (follow up: 26 weeks; assessed with: Ændring fra baseline målt med AEQoL)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	27	41	-	MD 16.57 points lower (28.53 lower to 4.62 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (follow up: 26 weeks; assessed with: Andel af patienter som oplever en forbedring på 6 point fra baseline)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	21/26 (80.8%)	14/38 (36.8%)	RR 2.2 (1.4 to 3.5)	44 more per 100 (from 22 more to 66 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Anfaldsfrekvens (assessed with: Procentvis ændring i antallet af HAE-anfald pr. måned fra baseline)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	-27	1/41	Rate ratio 0.13 (0.07 to 0.24)		⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Uønskede hændelser (assessed with: Andel patienter der ophører behandling grundet uønskede hændelser)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	0/32 (0.0%)	1/54 (1.9%)	RR 0.50 (0.02 to 11.84)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

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

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.

C1-esterase inhibitor vs. placebo

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No 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	Rate ratio 0.48 (0.39 to 0.59)		⊕○○○ 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)	0 fewer per 100 (from 3 fewer to 3 more)	⊕○○○ 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.