

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 21.06.2019

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Forkortelser

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

3 Formål

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

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

4 Baggrund

HAE er en sjælden, arvelig tilstand præget af uforudsigelige anfald af hævelser i hud og slimhinde kaldet angioødem. HAE debuterer oftest i de første teenageår, men for nogle allerede i barndommen. HAE viser sig ved anfaldsvise hævelser i hud og slimhinder. Hævelserne er meget smertefulde og funktionsbegrænsende, og rammer forskellige steder på kroppen. 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 er mortaliteten faldet drastisk, og i dag forekommer der stort set ikke dødsfald i Danmark som følge af HAE.

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

Den nøjagtige forekomst af HAE er ukendt, men det anslås, at HAE påvirker ca. 1 ud af 10.000-50.000 personer verden over [1,2]. I 2014 opgjorde professor Anette Bygum HAE-patienterne i Danmark. Her var antallet 95 danske patienter tilhørende 31 danske familier med HAE type I og II [3]. Aktuelt er der registreret 109 patienter, som jævnligt kontrolleres på det Nationale Kompetencecenter for HAE på Odense universitetshospital. Samme opgørelse fra 2014 viste, at anfaldsfrekvensen varierede fra asymptomatiske patienter, 1 anfald om året og op til 84 anfald om året. Den gennemsnitlige frekvens lå på 17 anfald om året [3].

Den uforudsigelige og potentielt dødelige karakter af sygdommen påvirker patienternes livskvalitet. Selv mellem anfald, hvor patienterne ellers er symptomfri, oplever mange patienter stadig angst og begrænsninger i de daglige aktiviteter [4]. Mønstret i anfaldende er for den enkelte patient uforudsigeligt. Det samme er sværhedsgraden. Foruden sygdomsaktivitet, frekvens og sværhedsgrad af anfald, fylder sygdomsbyrden mellem anfaldene således rigtig meget for HAE patienterne. Hvornår kommer det næste anfald, hvor er jeg, har jeg anfaldsmedicin i nærheden og er jeg overhovedet i stand til at administrere medicinen selv? At leve med den uforudsigelige og potentielt livstruende sygdom HAE har derfor stor betydning for livskvaliteten

med risiko for personlige omkostninger både i forhold til familie- og arbejdsliv. Netop på grund af den store sygdomsbyrde, er det ønskeligt for HAE-patienter, at fremtidige HAE-behandlinger ikke blot holder anfaldshyppigheden nede, men at behandlingen sigter mod at gøre HAE-patienter anfaldsfrie.

4.1 Nuværende behandling

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

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

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

Den forebyggende behandling iværksættes i henhold til den gældende internationale guideline fra World Allergy Organization og European Academy Allergy and Clinical Immunology fra 2017 [5]. Der eksisterer ikke faste kriterier for, hvilke patienter der tilbydes forebyggende behandling. Behovet for forebyggende behandling vurderes under hensyntagen til patientens sygdomsaktivitet, anfaldsfrekvens/sværhedsgrad/lokation, livskvalitet og eventuelt manglende sygdomskontrol med anfaldsbehandling. Da alle disse faktorer varierer over tid, vurderes behovet for forebyggende behandling ved hvert kontrolbesøg. Patientens præferencer er også en væsentlig faktor. Flere patienter ser en barriere i den nuværende forebyggende behandling, da den administreres i.v. Derfor er det i dag patienter med hyppige anfald, som overvejende behandles forebyggende. Ud af de 120 danske patienter anslår fagudvalget at ca. 30-40 patienter får forebyggende behandling. De fleste patienter administrerer selv deres anfaldsbehandling såvel som deres forebyggende behandling (eventuelt med hjælp fra pårørende). Patienter, der ikke selv behersker teknikken behandles på lokalt sygehus.

4.2 C1-esterase-inhibitor

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

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

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

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

Profylaktisk behandling med i.v. C1-esterase inhibitor

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

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

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

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

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

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

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

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

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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

Kritiske effektmål

Anfaldsfrihed

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

Helbredsrelateret livskvalitet

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

Livskvalitet ønskes belyst ved det validerede spørgeskema Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Værktøjet inkluderer sygdomsrelevante domænescorer (funktion, træthed/humør, angst/skam og ernæring) samt en samlet score [7]. Scoren går fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet. Fagudvalget ønsker, at vurderingen baseres på den samlede score, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 6 point, da denne forskel er fundet at være klinisk betydende ved anvendelse af AE-QoL [8]. Den relative effektforskel for AE-QoL totalscore opgøres som andelen af patienter, der opnår en reduktion på 6,0 point fra baseline. Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for denne måleenhed.

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

Vigtige effektmål

Anfaldsfrekvens

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

Bivirkninger

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

Fagudvalget ønsker bivirkninger opgjort som andel af patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant. I dag ses stort set ingen behandlingsophør på grund af bivirkninger ved den valgte komparator.

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

Mindre vigtige effektmål

Mortalitet

Som tidligere nævnt kan HAE potentielt være en livsfarlig sygdom, hvis der opstår luftvejsobstruktion som følge af larynxødem. Efter tilkomsten af de nuværende behandlingsmuligheder er mortaliteten faldet drastisk, og i dag forekommer der stort set ikke dødsfald i Danmark som følge af HAE. Mange patienter lever dog fortsat med frykten om det næste mulige alvorlige anfald af larynxødem. Ved at opnå symptomfrihed ved nye forebyggende behandlinger kan denne frygt elimineres. Mortalitet vurderes derfor ikke relevant i forbindelse med vurderingen af subkutan C1-esterase-inhibitor.

6 Litteratursøgning

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

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

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

Søgestreng MEDLINE (via PubMed)

| # | Søgestreng | Kommentar |
|-----|--|---|
| #1 | "Angioedemas, Hereditary"[Mesh] | |
| #2 | (C1[tiab] AND Inhibitor*[tiab] AND Deficienc*[tiab]) or (hereditary[tiab] AND (edema*[tiab] or oedema*[tiab] or angioedema*[tiab] or angiooedema*[tiab])) | |
| #3 | #1 OR #2 | |
| #4 | prophyl*[tiab] OR prevent*[tiab] | Fokus på forebyggende behandling |
| #5 | #3 AND #4 | Samlet søgning for populationen |
| #6 | "Complement C1 Inhibitor Protein"[Mesh] | |
| #7 | (C1*[tiab] AND Inhibitor*[tiab]) OR Cinryze[tiab] OR Berinert[tiab] OR C1NH[tiab] OR C1IN[tiab] | Søgetermer for intervention og komparator |
| #8 | #6 OR #7 | |
| #9 | (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans [mh]) | Cochrane RCT filter |
| #10 | #5 and #8 and #9 | Samlet søgning |

Søgestreng CENTRAL (via Cochrane Library)

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8 Andre overvejelser

Administrationsvej

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

Akkumuleret effekt over tid

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

9 Referencer

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027–36.
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–96.
3. Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):436–41.
4. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy asthma Proc*. 2014;35(1):47–53.
5. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J*. 2018;11:5.
6. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo J-P, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:13.
7. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(10):1289–98.
8. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(8):1203–9.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem

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

Medicinrådets sekretariat

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

11 Versionslog

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