

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen

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

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2020

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets konklusion

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

CI: Konfidensinterval

EMA: *European Medicines Agency*

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

HAE: Arveligt angioødem (*hereditary angioedema*)

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: Relativ risiko

4 Formål

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

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

5 Baggrund

Arveligt angioødem (HAE)

HAE er en sjælden, arvelig tilstand præget af uforudsigelige anfald af hævelser i hud og slimhinder. HAE debuterer oftest i de første teenageår, men for nogle allerede i barndommen. HAE viser sig ved anfaldsvise hævelser i hud og slimhinder. Hævelserne er meget smertefulde og funktionsbegrænsende og rammer forskellige steder på kroppen. Oftest rammes ekstremiteterne, ansigtet, kønsorganerne, mave-tarm-kanalen og de øvre luftveje. Anfald, der rammer mave-tarm-kanalen, kan medføre voldsomme smerter, opkast og diarré. Et anfald varer i gennemsnit tre dage uden behandling (nogle op til syv dage).

HAE kan potentielt være livstruende, hvis hævelserne f.eks. rammer de øvre luftveje [1]. Efter tilkomsten af de nuværende behandlingsmuligheder er mortaliteten faldet drastisk, og i dag forekommer der stort set ikke dødsfald i Danmark som følge af HAE.

HAE skyldes en genetisk defekt i det blodbaserede protein C1-esteraseinhibitor, hvilket resulterer i mangelfuld eller dysfunktionel C1-esteraseinhibitor. Funktionen af C1-esteraseinhibitor er at regulere kallikrein og bradykinin. Kallikrein og bradykinin frigives i kroppen som svar på skade eller en infektion. De forårsager lokale hævelser og smerte. Der findes to typer af HAE. Type I HAE er karakteriseret ved lav produktion af normalt C1-esteraseinhibitor. Op til 90 % af patienterne har type I HAE. De resterende ca. 10 % har type II HAE, som er karakteriseret ved normal produktion, men manglende funktionalitet af C1-esteraseinhibitor. Ved mangel eller dysfunktion af C1-esteraseinhibitor produceres der for meget kallikrein og bradykinin, hvorved der opstår en kædereaktion, der kan få de små blodkar til at lække væske ud i det tilstødende væv. Dette er årsagen til, at et ødem opstår. [2]

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

Den uforudsigelige og potentielt dødelige karakter af sygdommen påvirker patienternes livskvalitet. Selv mellem anfald, hvor patienterne ellers er symptomfri, oplever mange patienter stadig angst og begrænsninger i de daglige aktiviteter [4]. Mønstret i anfaldene er for den enkelte patient uforudsigeligt. Det samme er sværhedsgraden. Foruden sygdomsaktivitet, frekvens og sværhedsgrad af anfald fylder sygdomsbyrden mellem anfaldene således rigtig meget for HAE-patienterne. Hvornår kommer det næste anfald, hvor er jeg under anfaldet, har jeg anfaldsmedicin i nærheden, og er jeg overhovedet i stand til at administrere medicinen selv? At leve med den uforudsigelige og potentielt livstruende sygdom HAE har derfor stor betydning for livskvaliteten med risiko for personlige omkostninger både i forhold til familie- og arbejdsliv. Flere patienter oplever f.eks. en stigmatisering som følge af hyppig behandling og anfald. Netop på grund af

den store sygdomsbyrde er det ønskeligt for HAE-patienter, at fremtidige HAE-behandlinger ikke blot holder anfaldshyppigheden nede, men at behandlingen sigter mod at gøre HAE-patienter anfaldsfrie.

Nuværende behandling

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

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

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

6 Metode

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

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

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

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

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

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

7 Litteratursøgning

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

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

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

8 Databehandling

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

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion

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

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

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

Table 1: Kategorier og resultater

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

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

9.1.1 Gennemgang af studier

Nedenfor ses en oversigt over væsentlige studiekarakteristika

Tabel 2: Oversigt over studiekarakteristika

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

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

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

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

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

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

Population

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

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

9.1.2 Resultater og vurdering

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

Anfaldsfrihed (kritisk)

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

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

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

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

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

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

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

Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)

Fagudvalget har ønsket livskvalitet belyst ved det validerede spørgeskema Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Værktøjet inkluderer sygdomsrelevante domænescorer (funktion, træthed/humør, angst/skam og ernæring) samt en samlet score. Scoren går fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 6 point, da denne forskel er fundet at være klinisk betydende ved anvendelse af AE-QoL.

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

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

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

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

Anfaldsfrekvens (vigtig)

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

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

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

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

Bivirkninger (vigtig)

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

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

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

Gennemgang af bivirkninger

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

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

Generelt vurderes det, at begge administrationsformer er meget veltolererede.

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

10 Andre overvejelser

Kriterier for forebyggende behandling

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

Fagudvalget foreslår følgende kriterier for opstart af forebyggende behandling:

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

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

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

14 Referencer

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027–36.
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–96.
3. Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):436–41.
4. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy asthma Proc*. 2014;35(1):47–53.
5. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J*. 2018;11:5.
6. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo J-P, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:13.
7. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–40.
8. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1733–1741.e3.
9. Li HH, Mycroft S, Christiansen S, Wood DN, Feuersenger H, Pawaskar D, et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy asthma Proc*. 2018;39(5):365–70.
10. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;
11. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513–22.
12. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy asthma Proc*. 2014;35(5):371–6.
13. Bernstein JA, Manning ME, Li H, White M V, Baker J, Lumry WR, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):77–84.
14. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem

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

Medicinrådets sekretariat

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

16 Versionslog

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

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

Fagudvalget bemærker at:

- En stor del af forfatterne har økonomiske interessekonflikter.

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

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

Fagudvalget bemærker at:

- En stor del af forfatterne har økonomiske interessekonflikter.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Subkutan C1-esteraseinhibitor vs. placebo

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

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

Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: AE-QoL)

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

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

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

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

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

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

Explanations

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

Intravenøs C1-esteraseinhibitor vs. placebo

Certainty assessment							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		MD 50.8 %-point lower (71.3 lower to 30.4 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	------	------	--	---	------------------	-----------

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

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

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

Explanations

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