

Protokol for Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler til
rutinemæssig forebyggende
behandling af arveligt
angioødem

PriO'



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

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

Om protokollen

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

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

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	6. oktober 2023
Dokumentnummer	179155
Versionsnummer	2.0

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 6. oktober 2023



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Baggrund	4
3.	Introduktion	4
3.1	Arveligt angioødem (HAE).....	4
3.2	Behandling af arveligt angioødem	6
3.3	Lægemidlerne	7
4.	Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
4.2	Valg af effektmål – af rutinemæssig forebyggende behandling	9
4.2.1	Kritiske effektmål	10
4.2.2	Vigtige effektmål	11
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	12
4.3.1	Patientværdier og præferencer	12
4.3.2	Særlige patientpopulationer	12
5.	Øvrige forhold	13
5.1	Monitorering af effekt	13
5.2	Kriterier for opstart, skift, justering af dosis og seponering	13
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag	13
7.	Litteratursøgning og udvælgelse	13
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	14
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	14
7.3	Udvælgelse af litteratur	14
8.	Kvalitetsvurdering	15
9.	Databehandling og -analyse	16
10.	Referencer	17
11.	Fagudvalg og kontakt	18
12.	Versionslog	19



1. Begreber og forkortelser

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



2. Baggrund

Den første protokol fra 28. april 2021 blev udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem (HAE), fordi terapiområdet var en væsentlig udgiftspost og var i stærk udgiftsvækst grundet introduktion af nye lægemidler til rutinemæssig forebyggende behandling. Det er fortsat sandsynligt, at nogle af disse forebyggende lægemidler kan ligestilles, hvorved konkurrencen på området kan øges.

Protokollen er revideret i september 2023, fordi Medicinrådet efterfølgende har anbefalet to nye lægemidler til forebyggende behandling hos voksne og børn over 12 år, nemlig en C1-esteraseinhibitor (Berinert) til subkutan brug og berotralstat til oral brug. Forebyggende behandling af børn under 12 år sker yderst sjældent, og ingen af de nye lægemidler er aktuelt godkendt til aldersgruppen. Denne aldersgruppe indgår derfor ikke i den reviderede protokol.

De tidligere spørgsmål vedrørende lægemidler til akut anfaldsbehandling og kortvarig forebyggende behandling indgår ikke i den reviderede protokol. Det skyldes, at udgifterne hertil er faldende og kun udgør en lille del af udgifterne inden for terapiområdet. Behandlingen foregår kun på én afdeling i landet, og der er ingen væsentlige kliniske problemstillinger, som er relevante for en behandlingsvejledning fra Medicinrådet.

Såfremt der markedsføres nye lægemidler med indikation til børn eller andre indikationer, som ligger uden for denne protokol, vil Medicinrådet kunne udvide protokollen på et senere tidspunkt.

3. Introduktion

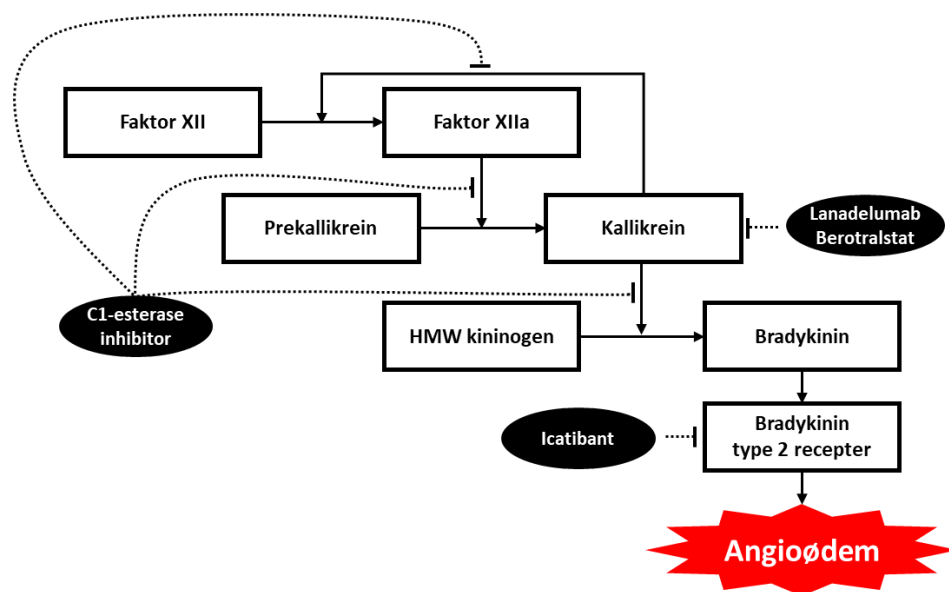
3.1 Arveligt angioødem (HAE)

HAE er en sjælden, arvelig tilstand præget af uforudsigelige anfald af hævelser i hud og slimhinde kaldet angioødem. HAE debuterer oftest i de første teenageår, men for nogle allerede i barndommen. HAE viser sig ved anfaldsvise hævelser i hud og slimhinder. Hævelserne er meget smertefulde og funktionsbegrænsende og rammer forskellige steder på kroppen. Ofte rammer ekstremiteterne, ansigtet, kønsorganerne, mave-tarm-kanalen og de øvre luftveje. Anfald, der rammer mave-tarm-kanalen, kan medføre voldsomme smerter, opkast og diarré. Et anfald kan vare op til 7 dage (gennemsnitligt 3 dage) uden behandling.

HAE kan potentielt være livstruende, hvis hævelserne fx rammer de øvre luftveje [1]. Efter tilkomsten af de nuværende behandlingsmuligheder, som muliggør substitution af manglende funktionelt C1-esteraseinhibitor, er mortaliteten faldet drastisk, og i dag forekommer der stort set ikke dødsfald i Danmark som følge af HAE.



HAE skyldes en genetisk defekt i det blodbaserede protein C1-esteraseinhibitor, hvilket resulterer i mangelfuld eller dysfunktionel C1-esteraseinhibitor. Der findes tre typer af HAE. Hyppigst forekommer type I og type II HAE. Type I HAE er karakteriseret ved lav produktion af normalt C1-esteraseinhibitor. Op til 90 % af patienterne har type I HAE. De resterende ca. 10 % har type II HAE, som er karakteriseret ved normal produktion, men manglende funktionalitet af C1-esteraseinhibitor. Der er ikke forskel i den kliniske præsentation mellem de to typer af HAE. Som afbilledet i Figur 1 opstår der ved mangel eller dysfunktionalitet af C1-esteraseinhibitor en kædereaktion, der kan få de små blodkar til at lække væske ud i det tilstødende væv. Der er tale om en kompliceret proces, hvor den manglende C1-esteraseinhibitor medfører en højere aktivitet af enzymet C1-esterase, der bl.a. øger mængden af bradykinin. Dette er årsagen til, at et ødem opstår [2].



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

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

Den nøjagtige forekomst af HAE er ukendt, men det anslås, at HAE påvirker ca. 1 ud af 10.000-50.000 personer verden over [1,2]. Aktuelt er der registreret 107 danske



patienter med HAE-type I og II, som jævnligt kontrolleres på det Nationale Kompetencecenter for HAE på Odense Universitetshospital. En dansk opgørelse fra 2014 viste, at anfaldsfrekvensen varierede fra 1-84 anfald om året, og der var også patienter, som var asymptomatiske. Den gennemsnitlige frekvens lå på 17 anfald om året [4]. Uden behandling er et anfald karakteriseret ved stigende sværhedsgrad i løbet af de første 24 timer, hvorefter symptomerne vil aftage og senere ophøre af sig selv i løbet af de følgende 2-7 dage. Patienterne har ofte en god fornemmelse for, om et anfald er under udvikling. Der kan være tidlige tegn (prodromer) med almen utilpashed, træthed, humørsvingninger eller rødligt og evt. kløende udslæt (erythema marginatum).

Den uforudsigelige og potentielt dødelige karakter af sygdommen påvirker patienternes livskvalitet. Selv mellem anfald, hvor patienterne ellers er symptomfri, oplever mange patienter stadig angst og begrænsninger i de daglige aktiviteter [5]. Mønstreet i anfaldene er for den enkelte patient uforudsigeligt. Det samme er sværhedsgraden af anfaldene. Foruden sygdomsaktivitet, frekvens og sværhedsgrad af anfald fylder sygdomsbyrden mellem anfaldene således rigtig meget for HAE-patienterne. Spørgsmål som, hvornår kommer det næste anfald, hvor er jeg, har jeg anfaldsmedicin i nærheden, og er jeg overhovedet i stand til at administrere medicinen selv, fylder meget hos patienterne. At leve med den uforudsigelige og potentielt livstruende sygdom HAE har derfor stor betydning for livskvaliteten med risiko for personlige omkostninger både i forhold til familie- og arbejdsliv. Netop på grund af den store sygdomsbyrde er det ønskeligt for HAE-patienter, at fremtidige HAE-behandlinger ikke blot holder anfaldshyppigheden nede, men at behandlingen sigter mod at gøre HAE-patienterne anfaldsfri.

3.2 Behandling af arveligt angioødem

I Danmark varetages behandlingen på Odense Universitetshospital. Behandling iværksættes i henhold til den gældende internationale guideline fra World Allergy Organization og European Academy Allergy and Clinical Immunology fra 2021 [6]. Behandlingen opdeles i akut anfaldsbehandling og hhv. kortvarig og rutinemæssig forebyggende behandling.

Til anfaldsbehandling anvendes substitution med intravenøs C1-esteraseinhibitor eller subkutan icatibant, der virker bradykininblokerende (Figur 1). De plasmaderiverede C1-esteraseinhibitor-præparater (Berinert og Cinryze) anvendes også som kortvarig forebyggende behandling før et medicinsk eller operativt indgreb.

Rutinemæssig forebyggende behandling (længerevarende)

Til rutinemæssig forebyggende behandling anvendes to behandlingsprincipper:

1. substitution af manglende funktionelt C1-esteraseinhibitor
2. hæmning af det aktive plasmakallikreins proteolytiske aktivitet (berotralstat og lanadelumab).

Se afsnit 3.3 for detaljer om de forskellige præparater.



Behandlingsmålet med den (rutinemæssige) forebyggende behandling er at minimere anfaldshyppigheden og/eller anfaldenes sværhedsgrad. Behovet for forebyggende behandling vurderes under hensyntagen til patientens sygdomsaktivitet, anfaldsfrekvens/anfaldssværhedsgrad, lokation af anfald, livskvalitet og manglende sygdomskontrol med anfaldsbehandling. Da alle disse faktorer varierer over tid, vurderes behovet for forebyggende behandling ved hvert kontrolbesøg. Medicinrådet har hidtil anbefalet forebyggende behandling til patienter med væsentlig nedsat livskvalitet, der som udgangspunkt har minimum fire anfald om måneden. Patientens præferencer for forebyggende behandling er også en væsentlig faktor og bør drøftes mellem læge og patient.

Ud af det totale antal danske patienter med HAE-type I og II (107 i august 2023) er der aktuelt 47 patienter i rutinemæssig forebyggende behandling, heraf er langt de fleste i behandling med lanadelumab. De fleste patienter administrerer selv deres anfaldsbehandling såvel som deres forebyggende behandling (eventuelt med hjælp fra pårørende). Et fåtal af patienter, der ikke selv behersker teknikken, behandles på lokalt sygehus eller tilbydes oral behandling.

3.3 Lægemidlerne

Kun lægemidler til rutinemæssig forebyggelse indgår i behandlingsvejledningen. De enkelte præparater, deres godkendte indikation samt administration og dosering fremgår af Tabel 3.1.

Lanadelumab, berotralstat og den subkutane formulering af C1-esteraseinhibitor (Berinert) er alle anbefalet af Medicinrådet (intravenøs formulering af C1-esteraseinhibitor har tidligere været anvendt off-label).

Herudover findes et ældre intravenøst administreret C1-esteraseinhibitor (Cinryze), der som udgangspunkt ikke anvendes i dansk klinisk praksis, men reserveres til særlige situationer, hvor det ikke er muligt at komme igennem med subkutan eller oral behandling.



Tabel 3.1. Lægemidler til rutinemæssig forebyggelse, som indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel	Godkendt indikation (iht. produktresumé)	Administration og dosering (iht. produktresumé)
Lægemidler til substitution af C1-esteraseinhibitor			
B06AC01	C1-esterase-inhibitor (Berinert 2000 IE og 3000 IE)	Profylakse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos unge og voksne patienter med mangel på C1-esteraseinhibitor.	<u>Voksne og unge:</u> 60 IE/kg legemsvægt s.c. 2 gange om ugen (hver 3.-4. dag)
B06AC01	C1-esterase-inhibitor (Cinryze)	Rutinemæssig forebyggelse af angioødem-anfald hos voksne, unge og børn (fra 6 år og opefter) med alvorlige og tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE), som er intolerante over for eller utilstrækkeligt beskyttede af orale forebyggende behandlinger, og hos patienter, hvor gentagen akut behandling er en utilstrækkelig behandling.	<u>Voksne og børn 12-17 år:</u> 1.000 IE i.v. hver 3.-4. dag <u>Børn 6-11 år:</u> 500 IE i.v. hver 3.-4. dag
Lægemidler til kontrol af plasmakallikreinaktiviteten			
B06AC05	Lanadelumab (Takhzyro)	Rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover.	<u>Voksne og børn ≥ 12 år:</u> 300 mg s.c. hver 2. uge. Reduktion til 300 mg s.c. hver 4. uge kan overvejes
B06AC06	Bertralstat (Orladeyo)	Rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover.	<u>Voksne og børn ≥ 12 år:</u> (vægt > 40 kg) 150 mg oralt én gang dagligt

IE: internationale enheder. i.v.: intravenøs. s.c.: subkutan.

4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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



Interventioner (se også Tabel 3.1)

Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 1.000 IE i.v. hver 3.-4. dag
Plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor 60 IE/kg s.c. hver 3.-4. dag
Lanadelumab 300 mg s.c. hver 2. uge*
Berotralstat 150 mg oralt én gang dagligt.

*Herunder belyses andel patienter, der i klinisk praksis kan dosisreduceres ved at forlænge dosisintervallet til 4 uger.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.2 Valg af effektmål – af rutinemæssig forebyggende behandling

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne til rutinemæssig forebyggende behandling bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 4.1.

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



Tabel 4.1. Effektmål til vurdering af rutinemæssig forebyggende behandling

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Anfaldsfrihed	Kritisk	Andel patienter, som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (symptomfrihed) fra baseline	10 %-point
		(alternativt 90 % reduktion, hvis der ikke er data for 100 %)	(15 %-point)
Helbredsrelateret livskvalitet	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i den samlede score fra baseline til minimum uge 12 målt med Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)	6 point
		Andel patienter, som oplever en forbedring på 6 point fra baseline	20 %-point
Anfaldsfrekvens	Vigtig	Procentvis reduktion i antallet HAE-anfald pr. måned	15 %-point
		Gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de to behandlinger [†]	-
Bivirkninger	Vigtig	Behandlingsophør pga. bivirkninger	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofil	-

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

[†] Foruden opgørelsen af den gennemsnitlige reduktion i anfaldsfrekvens vil fagudvalget også lave en gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembrudsanfald) ved de forskellige behandlinger. Se mere under beskrivelsen af effektmålet.

4.2.1 Kritiske effektmål

Anfaldsfrihed

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

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

Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er et kritisk effektmål i vurderingen af de forebyggende behandlinger. Dette skyldes, at sygdommen under anfald såvel som mellem anfald har en betydelig indflydelse på patienternes livskvalitet.



Livskvalitet ønskes belyst ved det validerede spørgeskema Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Værktøjet inkluderer sygdomsrelevante domænescorer (funktion, træthed/humør, angst/skam og ernæring) samt en samlet score [7]. Scoren går fra 0 til 100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet. Analysen baseres på den gennemsnitlige samlede score, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 6 point, da denne forskel er fundet at være klinisk betydende ved anvendelse af AE-QoL [8]. En opgørelse af andelen af patienter, der opnår en reduktion på 6,0 point fra baseline, vurderes at kunne supplere den gennemsnitlige opgørelse med henblik på at vise, hvor stor en andel af patienterne der oplever en klinisk meningsfuld forbedring i forbindelse med den forebyggende behandling. For denne opgørelse anser fagudvalget en forskel på 20 %-point som den mindste klinisk relevante forskel.

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

4.2.2 Vigtige effektmål

Anfaldsfrekvens

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

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

Bivirkninger

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



Medicinrådet ønsker bivirkninger opgjort som andel af patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant. Dette begrundes med, at der i dag stort set ikke ses behandlingsophør på grund af bivirkninger ved de forebyggende behandlinger. Derfor ønsker fagudvalget heller ikke, at nogen behandlinger er forbundet med bivirkninger af en sådan karakter, at patienterne ophører med behandlingen.

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

4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

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

4.3.1 Patientværdier og præferencer

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

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

4.3.2 Særlige patientpopulationer

Gravide og ammende er en særlig patientpopulation, som ofte kræver ekstra opmærksomhed. Det skyldes bl.a., at de anatomiske, fysiologiske og hormonelle ændringer, som opstår i forbindelse med en graviditet, kan have indflydelse på patientens sygdomsforløb og udvalget af behandlingsmuligheder. Således kan gravide og ammende kun behandles med C1-esteraseinhibitor.



5. Øvrige forhold

5.1 Monitorering af effekt

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

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

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

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

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

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

6. Klinisk sammenligningsgrundlag

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

7. Litteratursøgning og udvælgelse

Medicinrådet vil tage udgangspunkt i den litteratur, der indgik i Medicinrådets vurderingsrapporter for lanadelumab, subkutan C1-esteraseinhibitor og berotralstat, og søge efter ny litteratur i henhold til [Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde](#). Det er de kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO's), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.



7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

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

7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinerådet vil i den opdaterede litteratursøgning søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

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

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

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

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende ny litteratur, som er tilkommet efter Medicinerådets vurdering af de enkelte lægemidler. Den indsendte litteratur skal være i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. Medicinerådets principper om anvendelse af upublicerede data¹. Medicinerådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

7.3 Udvalgelse af litteratur

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

¹ For yderligere detaljer, se [Medicinerådets principper for anvendelse af upublicerede data](#)



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

- systematisk udførte metaanalyser
- randomiserede kontrollerede studier.

Medicinrådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

- sundhedsøkonomiske analyser
- ikke-systematiske (narrative) reviews
- abstracts, editorials og letters mv.
- enkeltarmede studier
- observationelle studier.

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

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

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

8. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af eventuelle nye systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for eventuelle nye studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0.

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

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



9. Databehandling og -analyse

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



10. Referencer

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* [internet]. 2008;359(10):1027–36. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768946>
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* [internet]. 2018;73(8):1575–96. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29318628>
3. Okholm-Hansen MB, Winther AH, Fagerberg C, Jakobsen MA, Bygum A. [Review of a new subtype of hereditary angio-oedema with normal complement C1-inhibitor]. *Ugeskr Laeger* [internet]. 2018;180(6). Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429480>
4. Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* [internet]. 2014;94(4):436–41. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202369>
5. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy asthma Proc* [internet]. 2014;35(1):47–53. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268449>
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *World Allergy Organ J* [internet]. 2018;11:5. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15214>
7. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(10):1289–98.
8. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(8):1203–9.
9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [internet]. 2018;320(20):2108–21. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480729>



11. Fagudvalg og kontakt

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arveligt angioødem

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Shailajah Kamaleswaran <i>Speciallæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Dermatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Har ikke specialet</i>	Region Nordjylland
Anne Åbom <i>Læge</i>	Region Midtjylland
Carsten Bindslev Jensen (næstformand) <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
John Hilligsøe Heinig <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Christina Gade <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Helle Houlbjerg Carlsen <i>Funktionsleder, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Henrik Balle Boysen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Jørn Schultz-Boysen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.0	6. oktober 2023	Reduktion af kliniske spørgsmål, så fokus alene gælder lægemidler til rutinemæssig forebyggende behandling.
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet.