

# Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til forebyggende behandling af arveligt angioødem

*Klinisk sammenligningsgrundlag baseret på  
Medicinrådets tidligere vurderinger af nye  
lægemidler*

# Beh



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

## Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* (dette dokument) præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til,



om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

#### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 21. februar 2024

**Dokumentnummer** 177551

**Versionsnummer** 1.0

© Medicinrådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 22. februar 2024



# 1. Introduktion

Denne opsummering sammenligner lægemidler til forebyggende behandling af arveligt angioødem type I og II på baggrund af Medicinrådets evidensgennemgang. Formålet er at vurdere, om to eller flere lægemidler kan ligestilles og dermed udsættes for priskonkurrence i et Amgros-udbud. Lægemidlet med de laveste omkostninger bliver herefter 1. valg i en lægemiddelrekommandation.

Medicinrådet vurderer, at der i øjeblikket er ca. 45 patienter (prævalens), der modtager forebyggende behandling i Danmark, og der vil komme ca. en ny patient om året (incidens), som vil være kandidat til forebyggende behandling.

## 2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

- Anvend s.c. C1-esteraseinhibitor eller s.c. lanadelumab til patienter med arveligt angioødem, som opfylder Medicinrådets kriterier for opstart af forebyggende behandling (se afsnit 4.1).
- Overvej oral behandling med berotralstat til patienter, hvor det ikke er muligt at anvende forebyggende subkutan behandling, eller denne må ophøre pga. bivirkninger.
- Anvend kun intravenøs infusion med C1-esteraseinhibitor (Cinryze) som forebyggende behandling i særlige tilfælde, hvor det ikke er muligt at anvende et subkutan eller oralt administreret lægemiddel.

**Tabel 1. Medicinrådets kliniske rækkefølge for lægemidler til forebyggende behandling ved arveligt angioødem**

Lægemiddel	
Anvend til minimum 80 % af populationen*	s.c. C1-inhibitor (Berinert <sup>1</sup> 2000 IE og 3000 IE)
	s.c. lanadelumab
Overvej	oral berotralstat
Anvend kun i særlige tilfælde	i.v. C1-inhibitor (Cinryze <sup>1</sup> )

\* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der forventes behandlet med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

<sup>1</sup> Kun de nævnte præparater/styrker er godkendt til rutinemæssig forebyggende behandling.



Der kan være patienter, hvor det af hensyn til compliance eller andet kan være hensigtsmæssigt at anvende et lægemiddel, der kan administreres hver 2.-4. uge, fremfor et lægemiddel, der skal administreres ca. to gange om ugen. Medicinrådet vurderer, at disse forhold gælder for højst 20 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor for minimum 80 % af patienterne.

#### **Graviditet**

Kun C1-inhibitorer kan anvendes under graviditet.

## 3. Baggrund

Evidensgennemgangen er baseret på Medicinrådets protokol for behandlingsvejledningen og tidligere vurderinger af berotralstat, subkutan (s.c.) C1-inhibitor og lanadelumab, suppleret med nyere publiceret litteratur.

Det kliniske spørgsmål, der belyses er:

*Er der klinisk betydende forskelle på valg af forebyggende behandling til voksne og unge ( $\geq 12$  år) med arveligt angioødem?*

### 3.1 Medicinrådets tidligere vurdering af lægemidlerne

Det følgende afsnit opsummerer kort baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidlerne. For uddybning henvises til Medicinrådets tidligere vurderinger af [C1-esteraseinhibitor \(Berinert\)](#), [lanadelumab](#) og [berotralstat](#), samt [Medicinrådets evidensgennemgang vedr. lægemidler til forebyggende behandling af arveligt angioødem – version 1.0.](#)

#### 3.1.1 S.c. C1-esteraseinhibitor

Medicinrådet har tidligere vurderet, at s.c. C1-esteraseinhibitor er lige så effektivt og sikkert som lanadelumab til forebyggende behandling af arveligt angioødem. Begge lægemidler medfører anfaldsfrihed hos omkring 40 % af patienterne, og der er ikke registreret alvorlige bivirkninger. Begge lægemidler forbedrer den helbredsrelaterede livskvalitet, men data herfor kan ikke sammenlignes, da der er anvendt forskellige måleredskaber. Se Medicinrådets vurdering af [C1-esteraseinhibitor \(Berinert\)](#) fra august 2021.

#### 3.1.2 Lanadelumab

Medicinrådet har tidligere vurderet, at lanadelumab er mere effektivt og lige så sikkert som i.v.C1-esteraseinhibitor til forebyggende behandling af arveligt angioødem (merværdi af ukendt størrelse). Over 40 % blev anfaldsfri ved behandling med lanadelumab. Se Medicinrådets vurdering af [lanadelumab](#) fra januar 2020. Bemærk, at lanadelumab indgår som komparator i vurderinger af s.c. C1-esteraseinhibitor og berotralstat.



### 3.1.3 Berotralstat

Medicinrådet har tidligere vurderet, at oral behandling med berotralstat er mindre effektivt til at forebygge angioødem-anfald end lanadelumab. Kun få patienter blev helt anfaldsfri efter behandling med berotralstat (forskel ikke klinisk relevant ift. placebo). Effekten af berotralstat på helbredsrelateret livskvalitet var også lavere. Bivirkningsprofilerne er forskellige ved de to behandlinger, men der var ingen forskel i andel patienter med alvorlige bivirkninger, eller som ophørte med behandlingen pga. bivirkninger. Den orale administrationsform kan dog være et relevant alternativ til subkutan infektion hos nogle patienter. Se Medicinrådets vurdering af [berotralstat](#) fra marts 2022.

## 3.2 Medicinrådets vurdering af ny litteratur

I den opdaterede litteratursøgning blev der ikke identificeret nye randomiserede studier af lægemidlerne. Nyere publicerede analyser med indirekte sammenligning mellem lægemidlerne understøtter Medicinrådets tidligere konklusioner.

## 3.3 Konklusion

På baggrund af de tidligere vurderinger og den opdaterede litteratursøgning vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem s.c. C1-esteraseinhibitor og s.c. lanadelumab, mens berotralstat og i.v. C1-esterasehæmmer har ringere effekt.

# 4. Øvrige forhold

## 4.1 Kriterier for opstart af behandling

Medicinrådet anbefaler, at forebyggende behandling ved arveligt angioødem I og II tilbydes til:

- patienter  $\geq 12$  år med væsentlig nedsat livskvalitet, der som udgangspunkt har minimum fire anfald om måneden.

## 4.2 Monitorering af behandling

Målet med den forebyggende behandling er at reducere anfaldsfrekvensen (mindst 50 %), og så vidt det er muligt at holde patienten fri for anfald.

Ved opstart af forebyggende behandling ses patienten hver 3. måned inden for det første år med henblik på eventuel dosisjustering og evaluering af effekt og bivirkninger. Herefter én gang om året.



### **Dosisreduktion af lanadelumab**

I praksis opstarter patienterne med lanadelumab med en dosis på 300 mg hver 2. uge og vurderes efter 3 måneders behandling.

Hvis patienten har været anfaldsfri på denne behandling i 3 måneder, øges intervallet til næste behandling med 3 dage for hver næste injektion (dvs. hver 17. dag, 20. dag osv.). Hvis patienten herefter oplever gennembrudsanfald, vender patienten tilbage til det tidligere behandlingsinterval, hvor patienten var anfaldsfri. Når patienten igen kommer i en stabil periode med anfaldsfrihed, forsøges behandlingsintervallet øget igen med 1-3 dage for hver næste behandling.

## **4.3 Skift mellem præparater**

Medicinerådet opfordrer til, at man i klinikken vurderer, om der er patienter i forebyggende behandling, der vil kunne skifte til et billigere præparat, hvis besparelsen opvejer de omkostninger og ulemper for patient og sygehus, som skiftet vil være forbundet med.

Ved mangelfuld effekt (mindre end 50 % reduktion i anfald) af s.c. lanadelumab kan klinikeren overveje, om det vil være relevant at forsøge at skifte til s.c. C1-esterasehæmmer og omvendt, eller om behandlingen helt skal seponeres.

De to lægemidlers bivirkningsprofiler er relativt ens, hvorfor der som udgangspunkt ikke vil være rationale for at skifte pga. bivirkninger, medmindre der er tale om en allergisk reaktion. Hvis der optræder allergisk reaktion ved behandling med s.c. lanadelumab, kan man således overveje at skifte til s.c. C1-esterasehæmmer og omvendt.

Berotrastat har både en anden administrationsform og en anderledes bivirkningsprofil end de subkutan administrerede lægemidler. Skift til oral berotrastat kan derfor overvejes, hvis patienten er generet af lokale reaktioner på indstiksstedet eller systemiske bivirkninger af de subkutane lægemidler.

## **4.4 Kriterier for seponering**

Effekten af den forebyggende behandling vurderes 6 måneder efter opstart. Behandlingen bør som udgangspunkt seponeres, hvis anfaldsfrekvensen ikke er reduceret med mindst 50 % sammenlignet med perioden, før behandlingen blev iværksat.



## 5. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag (Tabel 2) anvendes de doser, som Medicinrådet vurderer er ligestillet. Sammenligningsdosis for lanadelumab er baseret på, at det ifølge produktresumeeet kan overvejes at reducere dosis af lanadelumab ved at forlænge dosisintervallet fra 2 til 4 uger hos patienter, som er stabile og uden anfald. I dansk klinisk praksis har det vist sig muligt hos godt halvdelen af patienterne. Den anvendte sammenligningsdosis er derfor baseret på et gennemsnit af de to dosisintervaller.

**Tabel 2. Ligestillede lægemidler til forebyggende behandling ved arveligt angioødem**

Lægemiddel	Ligestillede doser	Sammenligningsdosis (8 uger)	Antal pakninger
s.c. C1-inhibitor (Berinert <sup>1</sup> 2000 IE og 3000 IE)	60 IE/kg legemsvægt 2 gange ugentligt	67.200 IE <sup>2</sup>	33,6 pakker à 2.000 IE eller 22,4 pakker à 3.000 IE
s.c. lanadelumab	50 %: 300 mg hver 2. uge 50 %: 300 mg hver 4. uge	900 mg	3 pakker à 1 sprøjte med 300 mg

<sup>1</sup> Kun de nævnte præparater/styrker er godkendt til rutinemæssig forebyggende behandling.

<sup>2</sup> Beregnet for en gennemsnitsvægt på 70 kg.

Der vil ikke blive udarbejdet en omkostningsanalyse. Lægemiddelomkostningerne vil dermed danne baggrund for rækkefølgen i lægemiddelrekommandationen.





## 6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)