

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018\_093

Lanadelumab til behandling av hereditært angioødem

Vurdering av innsendt dokumentasjon

21-11-2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad/effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad/effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke nytte/risikobalansen som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen, og gjør en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Takhzyro (lanadelumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av lanadelumab i henhold til godkjent preparatomtale og bestillingen **ID2018\_093** «Lanadelumab til behandling av arvet angioødem». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Shire/Takeda.

### Bakgrunn

Lanadelumab er et legemiddel til behandling av arvet angioødem. Den generelle kliniske effekten ved behandling av arvet angioødem er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Den innsendte dokumentasjonen er begrenset til den gruppen pasienter med arvet angioødem som mottar langtidsprofylaksebehandling med C1-esteraseinhibitor (C1-INH). Denne pasientgruppen omfatter pasienter med et høyt forbruk av C1-INH; definert som >2000 IE C1-INH intravenøst hver 3-4 dag. Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at dette er en kjent pasientgruppe for behandlere spesialister i Norge. Forbruk av C1-INH er en prediktor for alvorlighetsgrad av sykdommen.

Kliniker anslår at om lag 7-8 pasienter med høyt C1-INH-forbruk kan være aktuelle for behandling med lanadelumab i Norge.

### Alvorlighet og helsetap

Den innsendte modellen er ikke validert fordi størrelsen på relativ effekt ikke kan etableres, og Legemiddelverket har derfor ikke beregnet et absolutt prognosetap (APT) for denne populasjonen.

Arvet angioødem (HAE) er en sjelden og potensielt livstruende sykdom. Akutte hevelser i svelg og hals kan forløpe fatalt på grunn av luftveisobstruksjon, og mortaliteten hos udiagnostiserte/ubehandlede pasienter kan være 30 %.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis er plasmaderivert C1-INH den foretrukne behandlingen som langtidsprofylakse ved HAE. C1-INH administreres intravenøst og gis hver 3-4 dag. Selv om forebyggende behandling med C1-INH reduserer antall og alvorlighetsgrad av anfall, kan pasientene oppleve gjennombruddsanfall som kan være livstruende. Lanadelumab fikk markedsføringstillatelse i EU i 2018, og er et alternativ som langtidsprofylakse.

Det foreligger ingen studier som direkte sammenligner effekten av lanadelumab mot C1-INH, og den relative effekten av lanadelumab mot C1-INH ble derfor basert på en nettverksmetaanalyse (NMA). Den innsendte NMA inneholdt 2 studier; HELP-03 (lanadelumab) og CHANGE part B (C1-INH).

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert den innleverte NMA fra Shire/Takeda. De to inkluderte studiene er ulike på flere måter; både studiedesign, lengde på behandlingsperiode og washout-periode. CHANGE part B

inkluderte kun 11 pasienter i hver behandlingsarm. Legemiddelverket mener også at forskjell i baseline anfalls-rate og tidligere og pågående langtidsprofylaksebehandling kan tenkes være effektmodifiserende. På grunn av disse grunnleggende ulikhetene mellom de to studiene og det svært lave pasientantallet i CHANGE part B, mener Legemiddelverket at indirekte sammenlikning av lanadelumab med C1-INH basert på CHANGE part B ikke er valid. Spredningsmålene rundt de relative effektestimaterne er også svært vide. Legemiddelverket vurderer at analysene er for usikre til å kunne fastslå størrelsen på en mereffekt av lanadelumab sammenlignet med C1-INH basert på den indirekte sammenlikningen av HELP-03 og CHANGE part B.

Resultatene i studiene HELP-03 og CHANGE viser at det kan være klinisk relevante forskjeller i anfallsrate og tid til første anfall etter dag 0, til fordel for lanadelumab, selv om størrelsen på relativ effektforskjell ikke kan etableres på nåværende tidspunkt.

I HELP-03 er det gjort en subgruppeanalyse basert på anfallsrate ved inklusjon i studien, dvs etter alvorlighetsgrad av sykdommen. Reduksjonen i anfallsrate var større for alle lanadelumab-arter sammenlignet med placebo.

Basert på disse resultatene, mener Legemiddelverket at lanadelumab vil være til nytte for denne pasientgruppen, selv om det ikke er mulig å etablere størrelsen på relativ effekt. I tillegg er det ytterligere fordeler for pasientene med subkutan administrasjon og lengre administrasjonsintervall for lanadelumab sammenlignet med eksisterende behandling med C1-INH.

### Kostnadseffektivitet

Den innsendte helseøkonomiske modellen kan være relevant, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan ikke merkostnad per vunnet QALY og dermed kostnadseffektivitet beregnes.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelkostnadene per pasient for et års behandling er belyst i tabellen under.

	Maks AUP (NOK)	H-resept pris (NOK)
Takhzyro (lanadelumab)	4 624 420	
Cinryze	3 329 759	

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk lanadelumab ved behandling av hereditært angioødem vil være om lag 7,8 millioner NOK (AUP inkl. mva.) per år i år fem.

Budsjettvirkningen blir om lag [redacted] NOK (inkl. mva.) når H-resept priser legges til grunn for beregningene. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	7
ORDLISTE.....	8
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>9</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 HEREDITÆRT ANGIOØDEM (HAE) .....	9
<b>1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....</b>	<b>10</b>
1.4 BEHANDLING AV HEREDITÆRT ANGIOØDEM .....	10
1.4.1 <i>Behandling med lanadelumab</i> .....	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	11
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	12
1.4.4 <i>Behandling med CI-INH (Cinryze)</i> .....	12
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER INNSENDETE STUDIER .....	14
2.1.1 <i>Primærstudier</i> .....	14
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning</i> .....	19
2.1.3 <i>Pågående studier</i> .....	23
<b>3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>24</b>
<b>4 KONKLUSJON.....</b>	<b>26</b>
REFERANSER.....	27
APPENDIKS 1 LITTERATURSØK OG INDIREKTE SAMMENLIKNING .....	28
APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	42
A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i> .....	42
A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	43
A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i> .....	43
4.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> .....	44

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	46
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	50

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>IDnr 2018_093: Lanadelumab til behandling av hereditært angioødem</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Shire/Takeda
<b>Preparat:</b>	Takhzyro
<b>Virkestoff:</b>	Lanadelumab
<b>Indikasjon:</b>	Takhzyro er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos pasienter som er 12 år eller eldre.
<b>ATC-nr:</b>	B06AC05
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-10-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-05-2019
Klinikere kontaktet for første gang	11-09-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-10-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	23-08-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	17-10-2019
Rapport ferdigstilt:	21-11-2019
Saksbehandlingstid:	203 dager hvorav 55 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 148 dager.
Saksutredere:	Randi Krontveit David Mwaura Aina J. Øvrebust
Kliniske eksperter:	Kåre Steinar Tveit
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
C1-INH	C1-inhibitor
CUA	Cost utility analysis
EMA	European Medicines Agency
HAE	Hereditært angioødem
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
q2wks	Hver 2. uke
q4wks	Hver 4.uke



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av lanadelumab som langtidsprofylakse mot residiverende anfall av hereditært angioødem.

Lanadelumab fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i november 2018 med indikasjonen «rutinemessig forebygging av residiverende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos pasienter som er 12 år eller eldre». Lanadelumab er tilkjent status som «orphan drug» (legemiddel til behandling av sjelden tilstand) (1).

Shire/Takeda har sendt inn en kostnad-per-QALY-analyse med C1-hemmerene Cinryze og Berinert som komparatorer. Relativ effekt-dokumentasjonen er basert på en nettverksmetaanalyse (NMA).

## 1.2 HEREDITÆRT ANGIOØDEM (HAE)

HAE er en sjelden og potensielt livstruende sykdom karakterisert av episodiske anfall med ødem (væskeansamling) i hud og slimhinner. Prevalensen er anslått til 1 per 50 000 personer. Sykdommen er arvelig og skyldes nedsatt konsentrasjon (HAE type I) eller nedsatt funksjon (HAE type II) av proteinet C1-esteraseinhibitor (C1-INH) (2). C1-INH er et viktig regulatorisk protein i komplementsystemet, som er en del av immunsystemet. Mangel på C1-INH kan gi en kronisk spontan komplementaktivering og økt mengde immunkomponenter som kan gi ødem. Peptidene bradykinin og kallikrein finnes også i uvanlig store mengder ved HAE, da C1-INH normalt også hemmer produksjonen av disse. Bradykinin er trolig en viktig faktor for lekkasje av væske til vev og utvikling av ødem ved HAE-anfall (3).

Det er i dag diagnostisert om lag 100 personer med HAE i Norge, men trolig er HAE underdiagnostisert, og faktisk antall personer med HAE i Norge er trolig høyere. Median alder ved debut er anslått å være rundt 25 år (4).

Hovedsymptomene er akutte, ikke-inflammatoriske ødemer i hud og slimhinner av ulik alvorlighetsgrad, som oftest i armer og ben eller ansiktet. Anfallet angriper ofte også mage og tarm, noe som kan gi betydelige magesmerter, diaré og oppkast. Anfall i mageregionen kan ofte forveksles med andre tilstander, for eksempel blindtarmbetennelse, og kan føre til sykehusinnleggelse og feilaktig behandling for andre tilstander. Anfall med hevelser i svelg og hals kan føre til luftveisobstruksjon og være livstruende. Slike anfall krever gjerne umiddelbar behandling. Det er også vanlig å få ødem i kjønnsorganer. I sjeldne tilfeller kan anfallene føre til hevelser i hjernen, noe som kan medføre hodepine, talebesvær, lammelser eller kramper. Det er særlig alvorlige anfall i mageregion og ansikt/luftveisregioner som krever anfallsbehandling (4).

Sykdommen har et individuelt forløp. Noen pasienter har flere behandlingskrevende anfall i måneden, mens andre kan ha påvist nedsatt konsentrasjon eller funksjon av C1-INH, men får sjelden eller aldri anfall. Anfallene kan opptre med ukes til års intervall og kan fremprovoseres av traumer, psykisk og fysisk stress, hormonelle faktorer, infeksjoner og visse legemidler. Anfallene kan vedvare fra flere timer til 1-5 døgn. I tiden mellom anfall er pasientene fullstendig symptomfrie (5).

Den innsendte dokumentasjonen fra Shire/Takeda omfatter langtidsprofylakse mot HAE hos en begrenset del av godkjent populasjon; pasienter med høyt C1-INH-forbruk. I følge kliniker Legemiddelverket har kontaktet, omfatter denne populasjonen om lag 7-8 pasienter i Norge.

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Innsendt modell ikke er validert fordi størrelsen på relativ effekt ikke kan etableres, og Legemiddelverket har derfor ikke beregnet et absolutt prognosetap for denne populasjonen.

HAE er en sjelden og potensielt livstruende sykdom. Akutte hevelser i svelg og hals kan forløpe fatalt på grunn av luftveisobstruksjon, og mortaliteten hos udiagnostiserte/ubehandlede pasienter kan være 30 % (6). I tillegg vil pasienter som ikke får adekvat behandling for sykdommen ha svært nedsatt livskvalitet på grunn av smertefulle anfall, hyppige sykehusinnleggelser og angst for livstruende anfall.

### 1.4 BEHANDLING AV HEREDITÆRT ANGIOØDEM

#### 1.4.1 Behandling med lanadelumab

- *Indikasjon*

Lanadelumab er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av HAE hos pasienter som er 12 år eller eldre. Metodevurderingen er begrenset til bruk hos pasienter med høyt C1-INH-forbruk.

- *Virkningsmekanisme*

Lanadelumab er et fullstendig humant, monoklonalt antistoff (IgG1/ κ-lett kjede). Lanadelumab hemmer proteolytisk aktivitet av aktiv plasma-kallikrein. Økt plasma-kallikrein-aktivitet fører til angioødem-anfall hos pasienter med HAE via proteolyse av høymolekylær kininogen (HMWK) slik at det dannes spaltet HMWK (cHMWK) og bradykinin. Lanadelumab gir vedvarende kontroll av plasma-kallikrein-aktivitet og begrenser derved bradykinin-dannelse hos pasienter med HAE.

- *Dosering*

Anbefalt startdose er 300 mg som settes subkutant hver 2. uke. Hos pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall, kan det vurderes å redusere dosen til 300 mg lanadelumab hver 4. uke, særlig hos pasienter som har lav vekt. Lanadelumab er ikke indisert for behandling av akutte HAE-anfall.

- *Bivirkninger*

Den vanligste (52,4 %) bivirkningen til lanadelumab var reaksjoner på injeksjonsstedet (ISR), inkludert smerter, erytem og blåmerker. Av disse var 97 % av mild intensitet, 90 % gikk over i løpet av én dag etter inntreden med en median varighet på 6 minutter. Overfølsomhetsreaksjon (mild og moderat pruritus, ubehag og kribling i tungen) ble observert (1,2 %). Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal lanadelumab seponeres og relevant behandling igangsettes.

For ytterligere opplysninger henvises det til preparatomtale for lanadelumab (7).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes i dag ingen helbredende behandling av HAE, men det finnes muligheter for å forebygge og lindre anfall. Det finnes ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for HAE, kun europeiske retningslinjer (3). Behandlingen består av akuttbehandling ved anfall, korttidsprofylakse ved kjente triggerere for anfall (tannbehandling, kirurgi) og langtidsprofylakse mot anfall for å redusere behovet for akuttbehandling. Siden gjeldende bestilling kun omfatter langtidsprofylakse mot HAE-anfall, er behandling ved akutte anfall ikke omtalt videre i denne metodevurderingen.

Alle pasienter diagnostisert med HAE skal ha anfallsbehandling, og behandlingsretningslinjene anbefaler også korttidsprofylakse før prosedyrer som kan utløse anfall; for eksempel tannekstraksjon og kirurgi (3). Langtidsprofylakse skal vurderes individuelt hos HAE-pasienter med alvorlige symptomer, og sykdomsaktivitet, anfallsfrekvens, pasientens livskvalitet og eventuell behandlingssvikt ved akuttbehandling skal evalueres før behandlingen startes opp. Før langtidsprofylakse vurderes, bør det også for alle pasienter sikres at de har tilgang til akuttbehandling, og anfallstriggende faktorer bør unngås.

De europeiske retningslinjene angir at plasmaderivert C1-INH er den foretrukne behandlingen som langtidsprofylakse (3). Retningslinjen er fra 2017, og lanadelumab er dermed ikke nevnt, siden legemiddelet ble godkjent i EU i 2018. Langtidsprofylakse skal vurderes individuelt til pasienter med alvorlige symptomer. Sykdomsaktivitet, anfallsfrekvens, pasientens livskvalitet, tilgjengelige helsetjenester, utilstrekkelig sykdomskontroll ved bruk av anfalls-legemidler samt pasientens preferanser skal tas i betraktning før oppstart.

Den europeiske retningslinjen foreslår subkutan administrasjon av plasmaderivert C1-INH i én dose på 40-60 E/kg kroppsvekt som profylakse. Subkutan administrasjon anbefales (enklere administrasjon og forbedret steady-state-plasmakonsentrasjon) sammenlignet med intravenøs administrering. Det bemerkes at et C1-INH preparat til subkutan administrasjon har markedsføringstillatelse i Norge, men legemidlet er foreløpig ikke markedsført (8).

Den europeiske behandlingsretningslinjen angir androgener og fibrinolysehemmere som alternativer til C1-INH ved langtidsprofylakse. Attenuerte androgener, for eksempel danazol, har tradisjonelt vært brukt. Androgenerivater har dokumentert klinisk effekt, antakelig ved å øke leverens syntese av C1-INH, og oral administrasjon er en fordel. Ulempen er androgene og anabole bivirkninger. Anbefalinger ved langvarig profylakse med danazol går ut på doser under 200 mg/døgn og individuell og empirisk dosejustering. Legemidlet har blitt avregistrert i Norge, men det kan søkes om registreringsfritak. Preparatet har omfattende og doseavhengige bivirkninger, særlig blant kvinner. Bivirkningene er vektøkning, virilisering, hypertensjon og utvikling av en ugunstig lipidprofil. Langvarig bruk må avveies mot bivirkninger (3).

Traneksamsyre er en såkalt fibrinolysehemmer som har evne til å fremme blodets evne til koagulasjon. I den europeiske retningslinjen anbefales ikke fibrinolysehemmere som langtidsprofylakse (3), og det finnes ikke gode effektdata som støtter bruken. Likevel brukes traneksamsyre når C1-INH ikke er tilgjengelig og androgener er kontraindiserte (3). Dosefinnende studier og relativ effekt-sammenligning for traneksamsyre mot andre profylaksemidler finnes ikke.

### 1.4.3 Komparator

Shire/Takeda har valgt intravenøs behandling med human C1-inhibitorene (C1-INH) Cinryze og Berinert som komparatorer i den innsendte helseøkonomiske analysen, men relative effektestimater er estimert basert på indirekte sammenlikning mot Cinryze. I Norge er det kun Cinryze som har markedsføringstillatelse som intravenøst administrert langtidsprofylakse ved HAE.

Berinert er godkjent kun for akutt anfallsbehandling i Norge på nåværende tidspunkt.

Nyere studier har vist at plasmaderiverte C1-INH 40-60 E/kg kroppsvekt gitt subkutant 2 ganger ukentlig reduserer antall anfall (3, 9). Fordelen med subkutan administrasjon er lettere administrasjon og samtidig forbedret steady-state plasma konsentrasjon sammenlignet med C1-INH gitt intravenøst. Ingen C1-INH til subkutan administrasjon er i bruk i Norge på nåværende tidspunkt. Berinert subkutan har fått markedsføringstillatelse i Norge med samme indikasjon som lanadelumab, men er foreløpig ikke markedsført. Metodevurdering av subkutan behandling med Berinert for langtidsprofylakse er bestilt.

Basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket av intravenøs behandling med C1-INH er aktuell komparator for denne metodevurderingen.

### 1.4.4 Behandling med C1-INH (Cinryze)

- *Indikasjon*

Behandling og forebygging av angioødem før medisinske prosedyrer hos voksne, ungdom og barn (2 år og eldre) med HAE.

Rutinemessig forebygging av angioødem hos voksne, ungdom og barn (6 år og eldre) med alvorlige og tilbakevendende anfall av HAE som ikke tåler eller ikke beskyttes tilstrekkelig med oral forebyggende behandling, eller pasienter som ikke ivaretas tilfredsstillende med gjentatt akuttbehandling.

- *Virkningsmekanisme*

C1-hemmer som hemmer komplementsystemet. C1 er den viktigste hemmeren av kontaktaktivering og regulerer kontaktsystemet og intern koagulasjonsaktivering ved binding til og inaktivering av kallikrein og faktor XIIa. Da disse aktiveringsmåtene bidrar i enzymforsterkningskaskader, kan spontan eller stimulert aktivering av dem, uten C1-hemmer, medføre uhemmet aktivering og hevelse.

- *Dosering*

Rutinemessig forebygging av angioødem

- 1000 IE hver 3. eller 4. dag er anbefalt startdose ved rutinemessig forebygging av angioødem. Det kan være nødvendig å justere doseringsintervallet basert på individuell respons. Fortsatt behov for fast profylakse med C1-INH bør vurderes regelmessig

- *Bivirkninger*

Den eneste vanlige bivirkningen sett etter C1-INH-infusjon i kliniske studier er utslett.

Beskrivelsene av utslettsymptomene var uspesifikke, men det ble vanligvis beskrevet at det

omfattet øvre ekstremiteter, brystkasse, buk eller injeksjonssted. Ingen av utslettene var alvorlige, og ingen medførte seponering av legemidlet. Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå.

For utfyllende opplysninger, jfr preparatomtale for Cinryze (10).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Lanadelumab fikk markedsføringstillatelse i Norge 22-11-2018. De kliniske effektdataene som lå til grunn for godkjenning av lanadelumab var den placebokontrollerte fase III-studien **HELP-03**. Lanadelumab har orphan status.

Estimater for relativ effekt i denne metodevurderingen er hentet fra en nettverksmetaanalyse (NMA) og indirekte sammenligning (ITC) mot human C1-hemmer (C1-INH (Cinryze-studien CHANGE part B)).

Shire/Takeda har i tillegg gjennomført systematiske litteratursøk (SLR) i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

### 2.1 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Komparatorarm	Primære utfallsmål	Bivirkninger
<b>HELP-03 DX-2930-03</b>	Pasienter ≥12 år, med HAE type I eller II	1:1:1 ratio Lanadelumab 150 mg hver 4.uke, 300 mg, hver 4.uke eller 300 mg hver 2.uke	placebo	Utprøver-bekreftede HAE-anfall	ISR*, hypersensitivitet,
<b>CHANGE LEVP 2005-1/B</b>	Pasienter ≥ 6 år, med HAE type I eller II	Overkryssningsstudie plasmaderivert C1-INH (Cinryze) q3-4 d	placebo	Selvrappørterte HAE-anfall	Utslett, svimmelhet, feber

\*ISR: reaksjoner på injeksjonsstedet («Injection site reactions»)

#### 2.1.1 Primærstudier

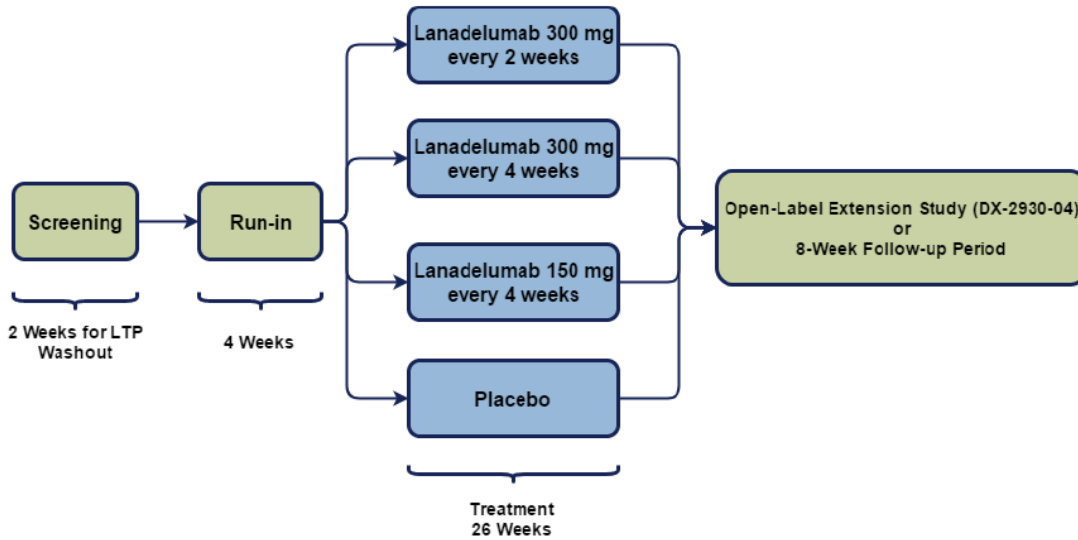
HELP-03 er den eneste kilden til effektdata for lanadelumab.

HELP-studien var en multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert parallellgruppe, fase III-studie av 125 (115 voksne og 10 ungdommer) forsøkspersoner med symptomatisk type I eller II HAE.

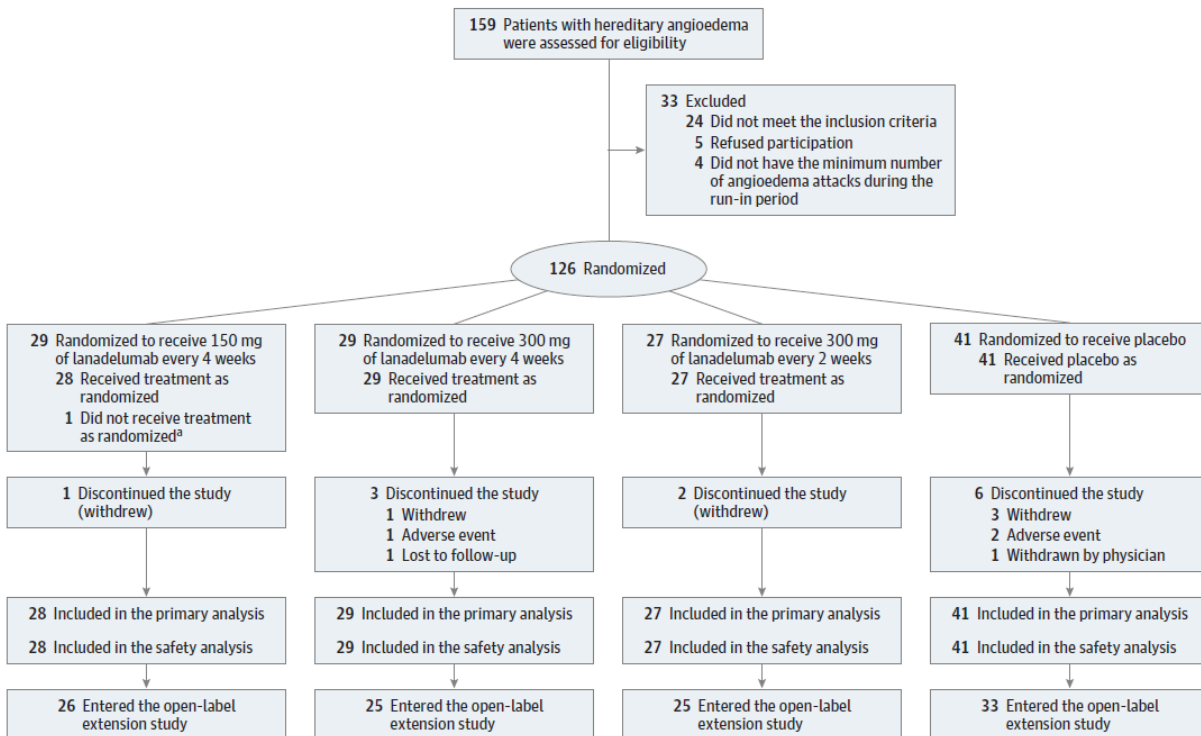
Forsøkspersonene ble randomisert i 1 av 4 parallelle behandlingsarmer, stratifisert ved baseline anfallsfrekvens, i et forhold på 3:2:2:2 (placebo, 150 mg lanadelumab hver 4. uke, 300 mg lanadelumab hver 4. uke, eller 300 mg lanadelumab hver 2. uke via subkutan injeksjon) over en 26-ukers behandlingsperiode. Ved slutten av behandlingsperioden, kunne pasienten gå over i en åpen forlengelsesstudie (HELP study-extension) eller en 8 ukers sikkerhetsoppfølgingsperiode.

Baseline anfallsfrekvens ble kartlagt i løpet av en 4-ukers run-in periode.

Studiedesignet for HELP-03 er beskrevet i figur 1 under.



Figur 1 Studiedesign HELP-03-studien (1))



All patients received injections every 2 weeks, with those in the every-4-week groups receiving placebo in between active treatments.

<sup>a</sup> One patient was determined to be a screen failure after randomization to the group that received 150 mg of lanadelumab every 4 weeks. This patient was

not treated and was withdrawn from the study. This patient was counted in the randomized population but was excluded from both the intent-to-treat and safety populations.

Figur 2 Pasientflyt i HELP-3 studien (kilde Shire/Takeda)

HELP 03-studien inkluderte 125 (115 voksne og 10 ungdommer) forsøkspersoner med symptomatisk type I eller II HAE. Median (variasjon) alder for studiepopulasjonen var 42 (12 til 73) år med 88 kvinnelige forsøkspersoner (70 %). Tidligere laryngeale angioødem-anfall var rapportert hos 65 % (81/125) av forsøkspersonene og 56 % (70/125) brukte allerede langtidsprofylakse (LTP). I løpet av innkjøringsperioden var gjennomsnittlig anfallsfrekvens 3,7 anfall/måned der 52 % (65/125) av forsøkspersonene opplevde  $\geq 3$  anfall/måned. Baseline pasientkarakteristika er vist i tabellen under.

Tabell 2 Baseline pasientkarakteristika HELP-03

Characteristics	No. (%) of Patients			
	Lanadelumab			Placebo (n = 41)
	Every 4 Weeks 150 mg (n = 28)	300 mg (n = 29)	300 mg Every 2 Weeks (n = 27)	
Age, mean (SD), y	43.4 (14.9)	39.5 (12.8)	40.3 (13.3)	40.1 (16.8)
<18	1 (3.6)	3 (10.3)	2 (7.4)	4 (9.8)
18 to <65	24 (85.7)	26 (89.7)	25 (92.6)	35 (85.4)
$\geq 65$	3 (10.7)	0	0	2 (4.9)
Females	20 (71.4)	19 (65.5)	15 (55.6)	34 (82.9)
Males	8 (28.6)	10 (34.5)	12 (44.4)	7 (17.1)
Race <sup>b</sup>				
White	25 (89.3)	23 (79.3)	26 (96.3)	39 (95.1)
Black	1 (3.6)	6 (20.7)	1 (3.7)	2 (4.9)
Asian	2 (7.1)	0	0	0
BMI, mean (SD) <sup>c</sup>	26.9 (4.7)	28.1 (5.1)	31.0 (7.8)	27.5 (7.7)
Hereditary angioedema type				
Type I	25 (89.3)	27 (93.1)	23 (85.2)	38 (92.7)
Type II	3 (10.7)	2 (6.9)	4 (14.8)	3 (7.3)
Age at symptom onset, mean (SD), y	12.0 (8.8)	14.6 (11.2)	15.0 (8.7)	11.2 (8.2)
History of laryngeal attacks	17 (60.7)	17 (58.6)	20 (74.1)	27 (65.9)
No. of attacks in 12 mo before screening, median (IQR)	34 (12-55)	24 (12-50)	20 (8-36)	30 (17-59)
Use of long-term prophylaxis in 3 mo before screening				
Plasma-derived C1 inhibitor <sup>d</sup>	9 (32.1)	18 (62.1)	11 (40.7)	22 (53.7)
Oral therapy <sup>e</sup>	2 (7.1)	1 (3.4)	0	1 (2.4)
Combination therapy <sup>f</sup>	1 (3.6)	1 (3.4)	3 (11.1)	1 (2.4)
No prophylaxis	16 (57.1)	9 (31.0)	13 (48.1)	17 (41.5)
Run-in hereditary angioedema attack rate, mean (SD), attacks per mo <sup>g</sup>	3.2 (1.8)	3.7 (2.5)	3.5 (2.3)	4.0 (3.3)
Normalized run-in attack rate category, attacks per mo <sup>h,i</sup>				
1-<2	10 (35.7)	9 (31.0)	7 (25.9)	12 (29.3)
2-<3	3 (10.7)	5 (17.2)	6 (22.2)	8 (19.5)
$\geq 3$	15 (53.6)	15 (51.7)	14 (51.9)	21 (51.2)

CHANGE-studien var en dobbelblindet, placebokontrollert fase III-studie med C1-INH (Cinryze) som profylakse mot HAE-anfall hos pasienter  $\geq 6$  år. Inkluderte pasienter ble randomisert til behandling med placebo eller 1000 E intravenøs C1-INH, som ble gitt intravenøst 2 ganger ukentlig. Etter 12 ukers behandling krysset pasientene over til den andre behandlingsarmen uavhengig av hvilken arm de opprinnelig var randomisert til. Total behandlingstid var dermed 24 uker.



Demografiske pasientkarakteristika er vist i tabellen under.

Tabell 3 Baseline pasientkarakteristika CHANGE

Variable	Statistic	Treatment Sequence		Total (N=22)
		Cinryze/Placebo (N=11)	Placebo/Cinryze (N=11)	
Age (years)	n	11	11	22
	Mean	41.7	34.5	38.1
	SD	19.27	14.76	17.16
	Median	40.0	35.0	38.5
	Range	14/73	9/64	9/73
Gender, n (%)	Male	2 (18.2)	0	2 (9.1)
	Female	9 (81.8)	11 (100.0)	20 (90.9)
Ethnic Origin n (%)	White/Caucasian	10 (90.9)	11 (100.0)	21 (95.5)
	Black/African American	1 (9.1)	0	1 (4.5)
	Hispanic/Latino	0	0	0
	Asian	0	0	0
	Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Other	0	0	0
Weight (kg)	n	9	9	18
	Mean	70.48	76.34	73.41
	SD	9.246	25.647	18.944
	Median	70.50	64.30	69.25
	Range	58.1/87.1	37.6/113.9	37.6/113.9
Height (cm)	n	9	9	18
	Mean	166.17	163.17	164.67
	SD	6.892	8.722	7.780
	Median	165.10	160.00	165.10
	Range	152.4/177.8	149.0/175.3	149.0/177.8

Data Source: [Section 14 Table 14.2.2](#) and [Appendix 16.2 Listing 16.2.4](#)

## Effekt

Tabellen under sammenstiller effektresultatene fra HELP-03 og CHANGE.

Tabell 4 Resultater fra HELP-03 og CHANGE (11)

	CINRYZE IV	Lanadelumab SC		
	1000 U IV q3-4 days N=22	150 mg q4wks N=28	300 mg q4wks N=29	300 mg q2wks N=27
<b>Treatment period</b>	12 weeks	26 weeks	26 weeks	26 weeks
<b>Study design</b>	Crossover	Parallel-group		
<b>Run-in period attack rate / month</b>	NA	3.2	3.7	3.5
<b>Primary endpoint*</b>				
Treatment period mean attack rate/4 weeks Estimate (95% CI range)	2.1(1.50, 2.97)	0.48 (0.31, 0.73)	0.53 (0.35, 0.77)	0.26 (0.14, 0.45)
Rate ratio (versus placebo) Estimate (95% CI range)	0.49 (0.36, 0.68)*	0.24 (0.15, 0.38)	0.26 (0.17, 0.40)	0.13 (0.07, 0.23)
Mean percent reduction in attacks versus placebo	50.3%* P<0.001	75.6% P<0.001	73.3% P<0.001	86.9% P<0.001
<b>Other endpoints</b>				
Responder analysis: subjects with attack reduction <sup>b</sup>				
≥50%	50.0%	89.3%	100%	100%
≥70%	45.5%	78.6%	75.9%	88.9%
≥90%	18.2%	64.3%	55.2%	66.7%
Attack-free subjects, %	18.2%	39.3%	31.0%	44.4%
Reduction to <1 attack/4 weeks, %	45.5%	82.1%	82.8%	88.9%
Subjects with severe breakthrough attacks, %	31.8%	17.9%	13.8%	7.4%

## Bivirkninger

Ifølge Takeda/Shire var det ingen alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger hverken i HELP-03 eller CHANGE-studien.

Tabell 5 Bivirkningsfrekvens lanadelumab og C1-INH (kilde Takeda/Shire)

Frequency of adverse reactions	HELP-03 n (%)	Is the adverse reaction referred to as "important "identified"? Yes/No	Is the adverse reaction included in the model? Yes/No
<b>Intervention</b>	<b>Lanadelumab 300 mg q4w (N=29) / q2w (N=27)</b>		
General disorders and administration site conditions	0 (0.0) / 0 (0.0)	No	No
Injection site pain	0 (0.0) / 0 (0.0)	No	No
Alanine aminotransferase increased*	1 (3.4) / 0 (0.0)	No	Yes
Aspartate aminotransferase increased*	1 (3.4) / 0 (0.0)	No	Yes
	<b>CHANGE n (%) (N=24)</b>		
<b>Comparator</b>			
Erythema	1 (4.2)	No	No
Cough	1 (4.2)	No	No
Light-headedness	1 (4.2)	No	No
Fever	1 (4.2)	No	No
Chest discomfort	1 (4.2)	No	Yes

## Livskvalitet

Selvrapportert endring i livskvalitet (QoL) var et tertiært endepunkt i HELP-03-studien. Pasientene opplevde en signifikant forbedring i QoL i alle 3 lanadelumab-armene sammenlignet med placebo. QoL var ikke et endepunkt i CHANGE-studien.

### 2.1.2 Indirekte sammenlikning

Direkte sammenliknende studier mellom lanadelumab og relevant komparator C1-INH finnes ikke på nåværende tidspunkt og Shire/Takeda gjennomførte derfor et SLR og en NMA for å estimere relativ effekt av lanadelumab sammenliknet med komparator. Basert på Shire/Takedas dokumentasjon i seleksjon av studier ble kun del B av C1-INH studien CHANGE inkludert i NMAen. Beskrivelse av CHANGE er vist i tabellen under.

Tabell 1 Beskrivelse av del B av CHANGE-studien (12).

Nanofiltered C1-INH Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema (Part B of the CHANGE trial)	
Sample size (n)	22
Study design	Randomised, double blind, placebo-controlled, crossover design.
Patient population	Patients $\geq$ 6 years with confirmed diagnosis of HAE, including a low C4 level, a normal C1q level, and a low antigenic or functional C1-INH level or a mutation in the C1-INH gene known to cause hereditary angioedema.
Intervention(s)	Cinryze

Comparator(s)	Placebo
Follow-up period	N/a. The study assessed number of HAE attacks experienced over the treatment period.
Is the study used in the marketing authorisation application for the comparator?	Yes
Is the study used in the health economic model?	Yes
Reasons for use / non-use of the study in model	Relative efficacy is based on an ITC of HELP-03 and this study.
Primary endpoints reported include results	Primary endpoint was number of HAE attacks. The average attack rates were 6.26 and 12.73 attacks for the C1-inhibitor and placebo treatments, respectively. Average difference was 6.47 attacks (95% CI, 4.21 to 8.73; P<0.001).

Tabellen under beskriver studiene inkludert i Shire/Takedas NMA.

Tabell 2 Beskrivelse av studiene som inngår i NMA

Study	Trial type	Treatment arms	Sample size	Treatment period
HELP-03 study [DX-2930-03]	Parallel	Lanadelumab 150 mg q4w	28	26 weeks
		Lanadelumab 300 mg q4w	29	
		Lanadelumab 300 mg q2w	27	
		Placebo q2w	41	
CHANGE	Crossover	Plasma-derived C1-INH q3–4d	11	Two 11-week periods
		Placebo	11	

	Lanadelumab	CINRYZE
Study Design	Randomized, double-blind, parallel group, placebo comparator	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover
Sample Size	126 randomized; 125 treated; 113 completed	24 randomized; 22 treated; 22 completed
Study Population	90.4% Type I HAE 9.6% Type II HAE	81.8% Type I HAE 18.2% Type II HAE
Mean Age (range)	40.7 (12, 73) years	38.1 (9, 73) years
Percentage Female / White	70.4% / 90.4%	90.9% / 95.5%
Study Inclusion Criteria – Attack Frequency	Run-in Period: $\geq 1$ attack per 4 weeks	Historical: $\geq 2$ attacks / month
Mean HAE Attacks/4 weeks	Last month prior to Screening: 3.90 During run-in: 3.66	During placebo treatment period: 4.24
Median (range) HAE Attacks/4 weeks	During Run-in: 3.0 (1.0, 14.7)	During placebo treatment period: 4.3 (2.0, 6.8)
Percentage of Subjects with $\geq 3$ attacks per 4 weeks	52.0%	68.2%
History of Laryngeal attacks	64.8%	58.3%
Current use of LTP	56%; 48% used plasma-derived C1-INH	Not known

Source: DX-2930-03 CSR; LEVP 2005-1/B CSR

Utfallsmål i modellen var anfalls-rate per 28 dagers syklus estimert som rate ratio og tid til første anfall etter dag 0, 14 eller 70 estimert som hasardratio (HR). Relativ effekt av lanadelumab sammenliknet med C1-INH ble estimert ved bruk av Bayesianisk NMA og basert på fixed effekts analyse. Appendix 1 beskriver både SLR og NMA i detalj.

### Legemiddelverkets vurdering

#### Primærstudier

HELP-03 studien ble vurdert av europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) ved innvilgelse av markedsføringstillatelse for lanadelumab. Studien dokumenterer at lanadelumab i doseringen 300 mg hver 2.uke/hver 4.uke og 150 mg hver 4.uke har behandlingseffekt for indikasjonen HAE. Den relative risikoreduksjonen sammenliknet med placebo varierte fra 73 % i 300 mg q4wks-armen, til 87 % i 300 mg q2wks-armen. Dette tilsvarer en reduksjon på 1,5 anfall/4 uker (300 mg q4wks) og 1,75 anfall/4 uker (300 mg q2wks). Styrken 150 mg er ikke på markedet.

Det ligger en usikkerhet i at det var relativt få pasienter i hver behandlingsarm, og dermed ubalanse i baseline demografiske og kliniske pasientkarakteristika. HAE er en sjelden lidelse, og disse begrensningene må forventes i studier med denne pasientpopulasjonen. Data for langtidseffekt og sikkerhet er også usikre.

Aktuell pasientgruppe i denne metodevurderingen er pasienter som får langtidsprofylakse og samtidig har et høyt forbruk av C1-INH definert som >2000 IE C1-INH intravenøst hver 3-4 dag. I HELP-03 studien var det 48,1 – 31 % av pasientene i lanadelumab 300 mg som ikke mottok langtidsprofylakse 3 måneder før screening. For CHANGE er det heller ikke kjent om inkluderte pasienter mottok langtidsprofylakse. Kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at dette er en kjent pasientgruppe for behandlende spesialister i Norge. Forbruk av C1-INH er en prediktor for alvorlighetsgrad av sykdommen. I HELP-03 ble det gjort en subgruppeanalyse basert på anfallsrate ved inklusjon i studien, dvs etter alvorlighetsgrad av sykdommen. Reduksjonen i anfallsrate var større for alle lanadelumab-arter sammenliknet med placebo.

Når det gjelder sikkerhet i HELP-03, vurderte EMA ved innvilgelse av MT at det var flere bivirkninger i samtlige lanadelumab-arter sammenliknet med placebo-armen. De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i HELP-03-studien var reaksjoner på injeksjonsstedet, smerte (43 % vs 29 % i placebo-arm), erytem (9,5 % vs 2,4 %) og blåmerker (7,1 % vs 0 %). Som forventet for et monoklonalt antistoff, ble det også sett både lokale og systemiske hypersensitivitetsepisoder. Forhøyede leverenzymmer er sett i studien, og pasienter med eksisterende forhøyede enzymer ble ekskludert ved studiestart. Ingen endringer i enzymnivå ble sett i HELP-03. Langtidsdata på sikkerhet er begrenset og usikre.

Det mangler direkte sammenlikning med aktuell komparator som ifølge den europeiske behandlingsretningslinjen er førstevalg for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener derfor at en indirekte sammenlikning er nødvendig for å kunne etablere et mål på relativ effekt sammenliknet med aktuell komparator i Norge.

#### Indirekte sammenlikning

Legemiddelverket har vurdert den innleverte NMA fra Shire/Takeda. Legemiddelverket har også etterspurt utfyllende forklaring på forhold rundt litteratursøket, inkluderte studier og de statistiske analysene. Se appendiks 1 for utfyllende beskrivelse. Shire/Takeda har besvart deler av dette. Legemiddelverket etterspurte et oppdatert litteratursøk da det innleverte søket var fra 2018. Shire/Takeda hevdet søket var oppdatert i juli 2019, og at det da hadde blitt inkludert én ny RCT (Craig et al 2019). Det fulgte ingen ytterligere beskrivelse av denne og om det var en studie relevant for inklusjon.

De to inkluderte studiene er ulike på flere måter hva gjelder studiedesign (parallel vs. crossover), behandlingsperiode (26 vs 12 uker) og washout periode (2 vs. 12 uker). CHANGE part B inkluderte kun 11 pasienter i hver behandlingsarm. Legemiddelverket mener også at forskjell i baseline attack-rate og tidligere og pågående langtidsprofylaksebehandling kan tenkes å være effektmodifiserende.

På grunn av grunnleggende ulikhet mellom de to studiene og det svært lave pasientantallet i CHANGE part B, mener Legemiddelverket at indirekte sammenlikning av lanadelumab med C1-INH basert på CHANGE part B ikke er valid. Spredningsmålene rundt de relative effektestimaterne er også svært vide. Legemiddelverket vurderer at analysene er for usikre til å kunne fastslå størrelsen på en mereffekt av

lanadelumab sammenlignet med C1-INH basert på den indirekte sammenlikningen av HELP-03 og CHANGE part B.

EMA konkluderer i den offentlige utredningsrapporten for lanadelumab kap. 3.7 *Benefit-risk assesment and discussion*:

*«As HAE attacks are unpredictable, associated with considerable discomfort for the patient and potentially lethal, prevention of such attacks is considered to be of high clinical relevance. Lanadelumab has a different mode of action from alternative existing treatments. In international guidelines, C1-INH replacement therapy is recommended as first line treatment. In the EU, the only centrally approved C1-INH replacement therapy, Cinryze, is administered intravenously every 3-5 days. In comparison, lanadelumab which is administered subcutaneously every 2-4 weeks offers a significant advantage even considering the recently approved product (Berinert) since subcutaneous injections are administered more frequently. The efficacy endpoints reflect not only the total HAE attack rate and severity during the treatment period, but also other measures of HAE attack prevention, e.g. time to first HAE attack and quality of life. Consistent through the efficacy analyses, all lanadelumab treatment arms were superior to placebo.»*

Resultatene i studiene HELP-03 og CHANGE viser at det kan være klinisk relevante forskjeller i anfallsrate og tid til første anfall etter dag 0, til fordel for lanadelumab, selv om størrelsen på relativ effektforskjell ikke kan etableres på nåværende tidspunkt. Basert på disse resultatene, mener Legemiddelverket at lanadelumab vil være til nytte for denne pasientgruppen, selv om det ikke er mulig å etablere størrelsen på relativ effekt. I tillegg er det ytterligere fordeler for pasientene med subkutan administrasjon og lengre administrasjonsintervall for lanadelumab sammenlignet med eksisterende behandling med C1-INH.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lanadelumab sammenlignes med C1-INH siden størrelse på relativ effekt ikke kan etableres. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

### **2.1.3 Pågående studier**

#### **Åpen forlengelse av HELP-03.**

Langsiktig sikkerhet og profylaktisk effekt av lanadelumab i forebygging av HAE-anfall vurderes i en pågående åpen forlengelse av HELP 03-studien.

Totalt 212 voksne og unge forsøkspersoner med symptomatisk type I eller II HAE fikk minst én dose med lanadelumab i denne studien, inkludert 109 forsøkspersoner videreført fra HELP 03-studien og 103 nye eller ikke-videreførte forsøkspersoner (inkludert 19 forsøkspersoner fra en fase 1b-studien som hadde en historisk baseline anfallsfrekvens på  $\geq 1$  anfall over 12 uker. Foreløpig analyse indikerer at effekten vedvarte opptil ett års behandling (1).

### 3 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningene er basert på antagelser gjort av Shire/Takeda, i et scenario der lanadelumab fortrenger behandling med C1-INH (Cinryze og Berinert IV). Enkelte antagelser er hentet fra den innsendte helseøkonomiske analysen. For eksempel har Shire/Takeda valgt å hente følgende fra modellen; kostnader forbundet med innleggelser, visitt til fastlegen eller legevakten samt akuttbehandling.

Den innsendte dokumentasjonen fra Shire/Takeda omfatter langtidsprofylakse mot HAE hos en begrenset del av godkjent populasjon; pasienter med høyt C1-INH-forbruk. I følge kliniker Legemiddelverket har kontaktet, omfatter denne populasjonen om lag 7-8 pasienter i Norge.

Legemiddelverket har ikke validert den innsendte helseøkonomiske analysen, og velger derfor å kun beregne budsjettkonsekvensene av å innføre lanadelumab basert på legemiddelkostnadene og følgende;

- Pasientantallet estimert av Shire/Takeda
- Godkjent dosering for lanadelumab fra SPC, dvs. 300 mg hver 2. uke
- En dosering på 2000 IE hver 3. eller 4. dag for aktuelle pasientpopulasjon
- Oppdaterte 2019 priser

Kliniker har anslått 7-8 pasienter, men siden Legemiddelverket ikke fikk en markedsfordeling med dette pasientantallet, velger Legemiddelverket å basere beregningene på Shire/Takedas estimat.

Legemiddelverket har også valgt å inkludere i budsjettberegningene kun legemidlene som har indikasjon (MT) for aktuelle pasientpopulasjon dvs. C1-INH Cinryze og lanadelumab. Berinert IV har ikke MT for langtidsprofylakse mot HAE-anfall og utelates dermed fra beregningen.

Videre velger Legemiddelverket å utelatte kostnader forbundet med akutt anfall da dette ikke omfatter aktuelle pasientpopulasjon i denne metodevurderingen. Legemiddelprisene er også oppdatert til 2019 (både maks AUP og H-reseptpriser), og inkluderer merverdiavgift. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket har estimert års legemiddelkostnad per pasient basert på punktene i avsnittene over. Når det gjelder Takhzyro er anbefalt startdose 300 mg som settes subkutan hver 2. uke. For Cinryze er dosen for aktuelle pasientpopulasjonen 2000 IE to ganger ukentlig.

Doseringsintervallet for Takhzyro samt Cinryze-dosen kan justeres basert på individuell respons.

Legemiddelverket velger å beregne legemiddelkostnadene uten intervalljustering eller dosejustering da det ikke finnes god nok data på pasient andelene når det gjelder pasienter som enten justerer dosen (Cinryze pasienter) eller doseintervallet (Takhzyro pasienter). Basert på dette estimerer Legemiddelverket at behandlingskostnader per pasient per år er om lag 4,6 millioner NOK (maks AUP) hvis Takhzyro tas i bruk versus 3,3 millioner NOK (maks AUP) hvis Takhzyro ikke tas i bruk.

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:



- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Takhzyro (lanadelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 7,8 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Med H-reseptpriser blir budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK (inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 4 KONKLUSJON

---

Hereditært angioødem er en uforutsigbar kronisk sykdom med stor variasjon i anfallsfrekvens og anfallsmønstre. Metodevurderingen omfatter en begrenset pasientgruppe å være sterkt påvirket av sykdommen, og som har et høyt forbruk av C1-INH (prediktor for alvorlighetsgrad, direkte relatert til vanskelig kontrollerbar sykdom). I norsk klinisk praksis benyttes C1-INH (Cinryze og Berinert) som langtids-anfallsprofylakse. Disse gis intravenøst hver 3-5 dag. Intravenøs og hyppig administrering er krevende for pasientene. I tillegg kan det forekomme gjennombrudds-anfall som kan være livstruende. Det medfører at det er et udekket behov for flere behandlingsalternativ, spesielt for pasienter med alvorlig sykdom og høyt forbruk av C1-INH. Lanadelumab har en annen virkemekanisme enn C1-INH, og gis subkutant hver 2. uke.

COMP (*Committee for orphan medicinal products*) har i oktober 2018 vurdert lanadelumab sammenlignet med eksisterende terapi; dvs Cinryze/Berinert (11).

Som diskutert også i denne rapporten, viser sammenligning mellom studiene HELP-03 og CHANGE at det er klinisk relevante forskjeller i anfallsrate og tid til første anfall etter dag 0, til fordel for lanadelumab selv om mål for relativ effektforskjell ikke kan etableres på nåværende tidspunkt. Det vurderes også å være en stor fordel for pasientene å kunne administrere legemidlet subkutant 1-2 ganger/måned sammenlignet med intravenøs infusjon hver 3-5 dag.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lanadelumab sammenlignes med C1-INH siden det mangler pålitelige data for relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Den innsendte helseøkonomiske modellen kan være relevant, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre kombinasjonsbehandling med lanadelumab står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med C1-INH for pasienter med HAE.

Legemiddelverket mener på grunn av effektdataene fra primærstudiet, fordeler ved subkutan administrasjon og lengre administrasjonsintervall at pasientene vil ha nytte av behandlingen.

Legemiddelverket har estimert at behandlingstkostnader per pasient per år er om lag 4,6 millioner NOK hvis lanadelumab tas i bruk versus 3,3 millioner NOK hvis lanadelumab ikke tas i bruk (maks AUP).

Budsjettkonsekvens av å behandle aktuelle pasienter med Takhzyro (lanadelumab) er om lag 7,8 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret (maks AUP), og om lag [REDACTED] NOK (inkl. mva) når H-reseptpriser brukes i beregningen.

## REFERANSER

---

1. EMA. European Medicines Agency (EMA) Takhzyro EPAR-public assessment report. 2018 2018 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
2. Hemperly SE, Agarwal NS, Xu Y-Y, Zhi Y-X, Craig TJ. Recent Advances in the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2013;113(7):546-55.
3. 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 Organization Journal*. 2018;11(1):5.
4. Norsk elektronisk legehåndbok N. Hereditært angioødem 2019 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/pasientinformasjon/rode-hudutslett/angioodem-hereditart/>].
5. al. BJe. Hereditært angioødem- svår sjukdom med nya terapialternativ 2012 [Available from: [http://www.lakartidningen.se/OldWebArticlePdf/1/17651/LKT1203s99\\_103.pdf](http://www.lakartidningen.se/OldWebArticlePdf/1/17651/LKT1203s99_103.pdf)].
6. Hereditary angioedema:Epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis 2017 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/8103>].
7. Produktinformasjon Takhzyro [Internet]. 2018.
8. EMEA. Produktinformasjon Berinert 2000/3000 IE subkutan 2018.
9. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. 2017;376(12):1131-40.
10. Preparatomtale Cinryze til infusjon [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinryze-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_no.pdf)].
11. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report 2018 [
12. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. 2010;363(6):513-22.
13. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Medical Research Methodology*. 2010;10(1):54.

# APPENDIKS 1 LITTERATURSØK OG INDIREKTE SAMMENLIKNING

---

## Literature search and network meta-analysis for the relative efficacy of intervention lanadelumab and comparator C1-INH

### Search strategy

Shire conducted a systematic literature review (SLR) in line with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guide to the methods of technology appraisal. The objective of the SLR was to gather and summarise the clinical evidence in terms of the efficacy and safety of prophylactic treatment of Type I and Type II hereditary angioedema (HAE) and to inform the network meta-analysis (NMA). Electronic database searches were conducted in June 2017 and subsequently updated in July 2018. Electronic searching was not limited by date in the original SLR however, in the updated SLR the searches were run from June 2017 to July 2018.

### Databases searched

The following databases, conference proceedings and HTA and trial registry websites were searched

- MEDLINE<sup>®</sup> and Embase<sup>®</sup> (using Embase.com)
- MEDLINE In-Process<sup>®</sup> (using Pubmed.com)
- The Cochrane Library, including the following:
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews
  - Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Health Technology Assessment Database
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology: [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org) (2016-2018)
- American College of Allergy, Asthma, and Immunology: [www.aaaai.org](http://www.aaaai.org) (2016-2018)
- World Allergy Congress: [www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org) (2015-2016)
- European Society for Immunodeficiency: [www.esid.org](http://www.esid.org) (2016; a biennial conference)
- NICE
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Common Drug Review
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)
- Bibliographic searches of key systematic reviews and meta-analyses, of these only studies published in English were included and extracted.

### Study selection

Shire reviewed and assessed potentially relevant publications to collate a final set of studies that formed the main body of the clinical evidence. To determine the final set of studies eligible for review, the explicit inclusion and/or exclusion criteria presented in the table below.

Table 3 Eligibility criteria applied to the clinical evidence literature search

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
<b>Population</b>	Patient with Type I and Type II HAE Any race Age: ≥12 years	Healthy volunteers Paediatric population (<12 years) Type III HAE Disease other than HAE
<b>Interventions</b>	Studies assessing all prophylactic therapies, either short-term or long-term (as mono- and/or combination therapy) such as: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berinert<sup>®</sup></li> <li>• Cinryze<sup>®</sup> (formerly Cetor)</li> <li>• Lanadelumab (DX-2930)</li> <li>• Attenuated androgens: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Danazol</li> <li>• Stanozolol</li> <li>• Oxandrolone</li> <li>• Methyl testosterone</li> <li>• Testosterone</li> <li>• Ruconest</li> <li>• Haegarda</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-pharmacological treatments such as fresh frozen plasma, solvent detergent plasma, antifibrinolytic agents etc.</li> <li>• Acute treatments such as icatibant (Firazyr), ecallantide (Kalbitor)</li> <li>• Surgery</li> <li>• Studies assessing interventions – not in the list</li> </ul>
<b>Comparators</b>	No restrictions	None
<b>Outcomes</b>	No restrictions	None
<b>Study design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs irrespective of blinding status</li> <li>• Non-RCTs</li> <li>• Observational studies</li> <li>• Single-arm studies</li> <li>• Cohort studies (both prospective and retrospective)</li> <li>• Long-term follow-up studies</li> <li>• Systematic reviews and meta-analyses of RCTs<sup>a</sup>/non-RCTs<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Case reports, case series</li> <li>• Pharmacokinetic and economic studies</li> <li>• Preclinical studies</li> <li>• Reviews, letters and comment articles</li> </ul>
<b>Language</b>	Not limited by language of publication <sup>b</sup>	None

Screening of the retrieved literature were performed at 2 levels (title and abstract and then full-text) by reviewers independently. Any uncertainty regarding the inclusion of studies was checked by a senior reviewer. A standardised evidence data extraction shell was developed in Microsoft Excel<sup>®</sup> and data were extracted from the included studies to populate these. All data were extracted by one researcher and were verified against the original source paper by a second researcher.

### Search results

Shire applied Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram for the selection the studies shown in the figure below.

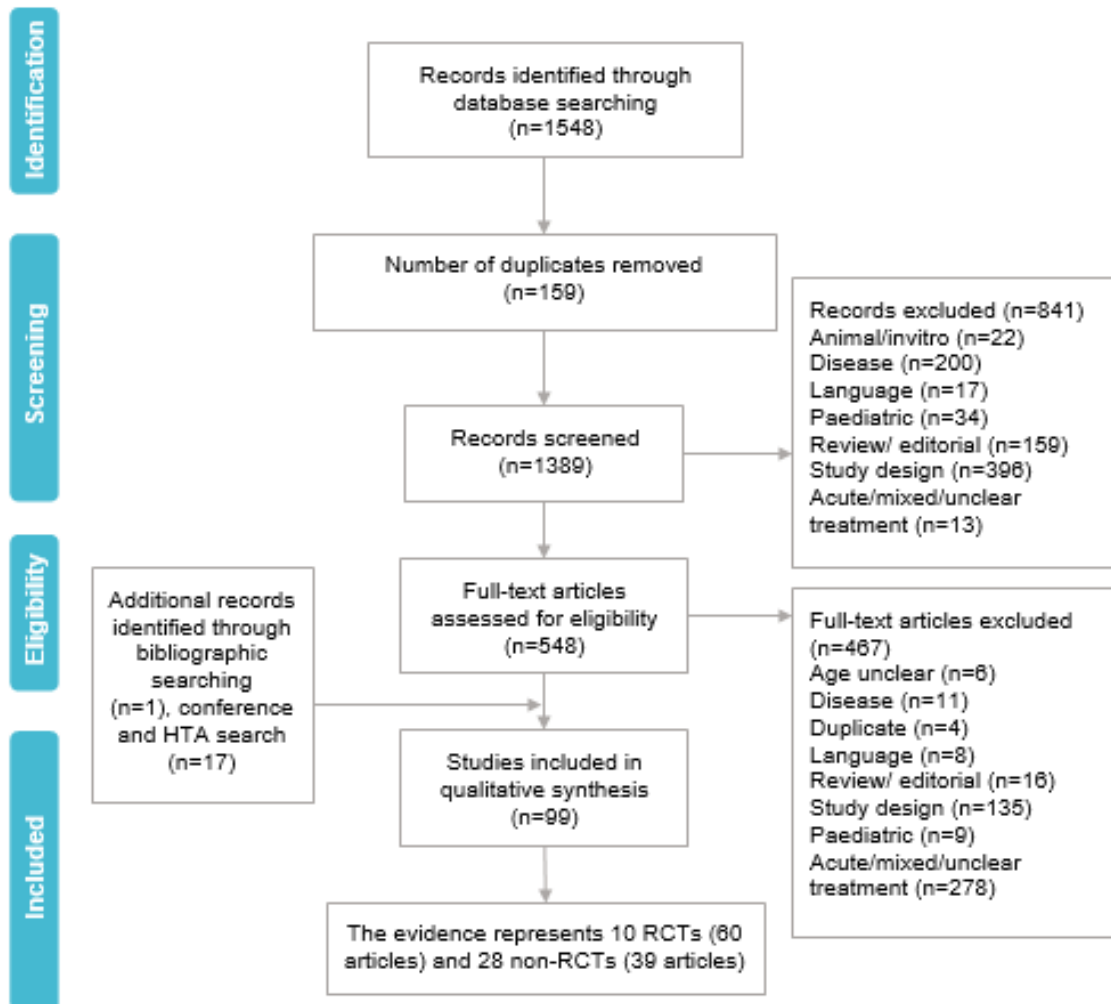


Figure 1 PRISMA flow diagram for the systematic search results

Ten RCTs and 28-non-RCTs were retrieved from Shires literature search. Based on the updated search in June 2018, Shire then excluded the following from the list of RCTs:

- The two androgen (danazol and methyl testosterone) studies as they are not considered relevant comparators for this submission.
- The four plasma derived C1-INH SC (two Cinryze, two Haegarda) studies, as no plasma-derived C1-INH SC therapies are currently approved in Norway for long-term prophylactic treatment, therefore, they are not considered relevant comparators.
- The one non-plasma derived C1-INH IV (Ruconest) study, since Ruconest is very rarely used in Norway and not considered a relevant comparator.

As a result, the final evidence network included two studies: described in the table below.

Table 2 Studies included in the final evidence network

HELP-03	Effect of lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. Banerji et al. JAMA 2018 Volume 320, Number 20, 2128 -31.
Sample size (n)	125
Study design	Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled trial. Patients were randomized 2:1 active, placebo.
Patient population	Patients $\geq 12$ years of age with HAE type I or II. Mean age 41 years. 70% women.
Intervention(s)	Patients on active treatment were assigned in a 1:1:1 ratio to one of the three dose regimens: 150 mg* every 4 weeks (q4w), 300 mg q4w, or 300 mg every 2 weeks (q2w) lanadelumab.
Comparator(s)	Placebo
Follow-up period	N/a. The study assessed investigator confirmed attacks of HAE over the treatment period.
Primary endpoints reported include results	Primary endpoint was investigator confirmed attacks of HAE. The mean rate ratio relative to placebo was 0.24 (95% CI, 0.15 to 0.39) for the 150-mg* every-4-week group, 0.27 (95% CI, 0.18 to 0.41) for the 300-mg every-4-week group, and 0.13 (95% CI, 0.07 to 0.24) for the 300-mg every-2-week group (adjusted $P < 0.001$ for all comparisons).
CHANGE part B	Nanofiltered C1-INH Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. Zuraw B.L. et al. N Engl J Med 2010;363:513-22. (Part B of the CHANGE trial)
Sample size (n)	22
Study design	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover design.
Patient population	Patients $\geq 6$ years with confirmed diagnosis of HAE, including a low C4 level, a normal C1q level, and a low antigenic or functional C1-INH level or a mutation in the C1-INH gene known to cause hereditary angioedema.
Intervention(s)	Cinryze
Comparator(s)	Placebo
Follow-up period	N/a. The study assessed number of HAE attacks experienced over the treatment period.
Primary endpoints reported include results	Primary endpoint was number of HAE attacks. The average attack rates were 6.26 and 12.73 attacks for the C1-inhibitor and placebo treatments, respectively. Average difference was 6.47 attacks (95% CI, 4.21 to 8.73; $P < 0.001$ ).

### NoMA assessment of the literature search

The literature search was at the time of assessment older than 12 months, and NOMA asked Shire to update the search. The search was performed in relevant databases, conference proceedings and HTA and trial registry websites. From a Norwegian perspective, the search could have been more restrictive concerning which interventions.

Shire replied that an updated search was performed in July 2019 and one additional RCT study was identified (Craig et al 2019) along with 4 new non-RCTS (REFS). Shire claims that the results from the updated SLR did not have any impact on the NMA.

NOMA asked Shire to justify the inclusion of the CHANGE part B trial due to the fact that patient population  $< 12$  years was an exclusion criterion. The population in CHANGE part B could be  $\geq 6$  years.

Shire replied that the inclusion/exclusion criteria related to age were developed to avoid inclusion of studies that only had a population 12 years old or younger (i.e. paediatric-only studies). This was done to identify studies that are comparable to HELP-03 and in line with the EMA indication for patients aged 12 years and older.

Shire excluded four C1-INH studies because they assessed subcutaneous administration, which Shire claims is not approved for long-term prophylaxis in Norway. NoMA is of the opinion that these studies could have been included in the NMA for relative efficacy assessment compared to lanadelumab.

NoMA seriously question the literature search with regards exclusion of the studies investigating SC C1-INH.

### Included studies and baseline characteristics

A summary of the study characteristics, including participant baseline characteristics and the network diagram are presented below.

Tabell 6 Trial design and demographics of HELP-03 and CHANGE part B

Trial type	HELP-03				CHANGE part B	
	Parallel				Crossover	
Arms	Lanadelumab (300mg SC q2w)	Lanadelumab (300mg SC q4w)	Lanadelumab (150mg SC q4w)	Placebo	C1-INH (1000 IU IV)	Placebo (10ml saline)
Sample size	27	29	28	41	11	11
Treatment period (weeks)	26	26	26	26	12	12
Washout period (weeks)	2	2	2	2	12	12
Age, mean (SD)	40.3 (13.35)	39.5 (12.85)	43.4 (14.91)	40.1 (16.75)	41.7 (19.3)	34.5 (14.8)
Female N (%)	15 (55.6)	19 (65.5)	20 (71.4)	34 (82.9)	9 (81.8)	11 (100)
Mean (SD) weight (kg)	90.6 (25.2)	78.5 (16.6)	77.6 (15.6)	76.3 (22.7)	70.5 (9.3)	76.3 (25.7)
White ethnicity, n (%)	26 (96.3)	23 (79.3)	25 (89.3)	39 (95.1)	10 (90.9)	11 (100)
Prior use of prophylactic therapies, n (%)	11 (40.7)	20 (70.0)	14 (50.0)	24 (58.5)	2 (18.2) <sup>b</sup>	1 (9.1) <sup>b</sup>
Mean (SD) years since diagnosis	25.3 (N/A) <sup>a</sup>	24.9 (N/A) <sup>a</sup>	31.4 (N/A) <sup>a</sup>	28.9 (N/A) <sup>a</sup>	19.3 (14.4)	16.8 (7.9)



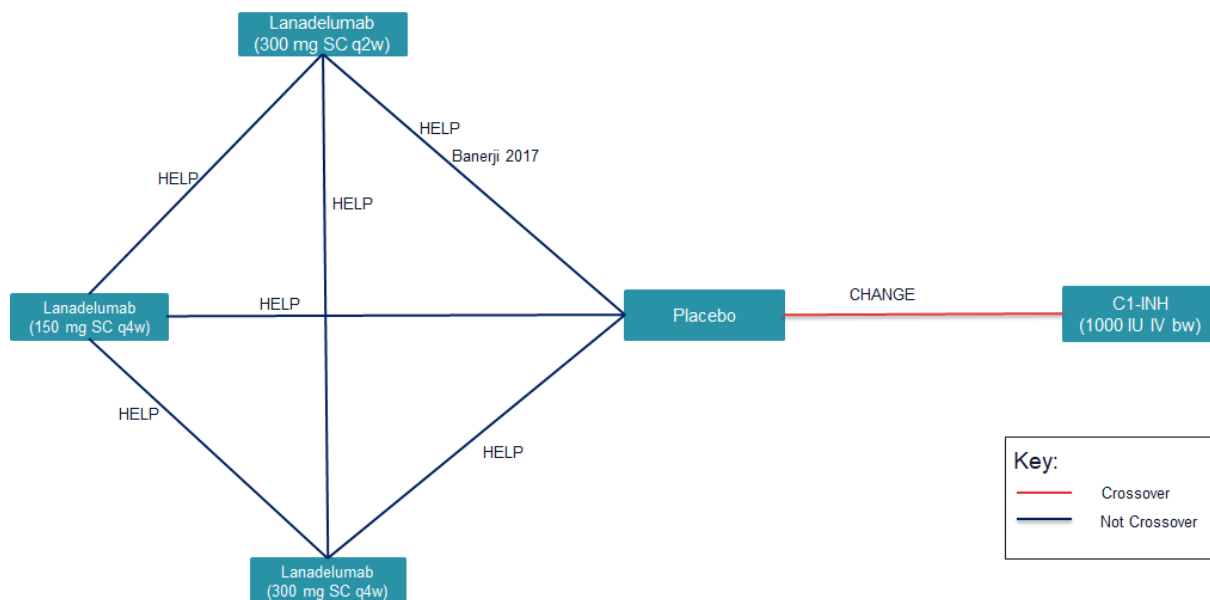


Figure 2 Network diagram for the NMA

### NoMAs assessment

The included trials differ in several aspects including study type (parallel vs. crossover), treatment period (26 vs. 12 weeks, washout period (2 vs. 12 weeks) and percent females. The CHANGE part B study had a very low sample size, only 11 in each arm, which hampers comparison. Additionally, the inclusion criterion regarding age is different, and NoMA asked Shire to justify not adjusting for age. Shire replied that enrolled patients exhibited a similar age distribution. The youngest patients in the CHANGE study were aged 9 years, whereas the youngest patients in the HELP-03 were aged 12 years. The mean age was around 40-41 years in both studies. Shire also argued that with regard to other baseline demographics (Table 1) patient populations in both studies were comparable from statistical and clinical perspective. The sample size in the CHANGE study (N=22) was considerably smaller than that in the HELP-03 study (N=125). Shire is of the opinion that the similarity assumption holds among both studies with respect to the covariates age and race and there was not necessary to account for differences in baseline values.

Differences between the two studies in design, treatment period, baseline attack rate and previous long-term prophylaxis were evident. NoMA asked Shire to submit further evidence for that the differences between HELP-03 and CHANGE concerning baseline attack rate and previous LTP therapy were not effect modifiers. In addition, the low sample size and the large differences in treatment period, comparison of the two studies to estimate relative efficacy will be highly uncertain.

These differences hampers indirect treatment comparison of landelumab and C1-INH and the NMA results cannot be applied in a cost-per-QALY analysis.

### Outcomes

The outcomes of interest in the analyses were:

- Attack rate: the number of attacks per 28-day cycle. The relative treatment effects were estimated as rate ratios. The input data for this outcome were the monthly attack rate ratios for the three lanadelumab-arms compared to placebo in HELP-03 and the 12 weeks rate ratio for the C1-INH arm compared to placebo in CHANGE part B.
- Time to first attack after day 0 and day 70: the time a patient has their first attack after day 0 and day 70. The relative treatment effects for lanadelumab were estimated as hazard ratios using time-to-event data from HELP-03 versus placebo. The relative treatment effects for C1-INH were estimated using number of attack-free patients in CHANGE part B applying the method described by Woods et al (2010) where count and hazard ratio statistic are combined (13).

Shire used the data given in the table below as input in the NMA.

Table 4 Data from HELP-03 and CHANGE part B used as input in the NMA

Attack rate ratios, log of attack rate ratios and standard errors				
Study	Treatment	Attack rate ratio	Log attack rate ratio	Standard error of log rate ratio
HELP-03	Lanadelumab (300mg SC q2w)	0.13	-2.03	0.31
	Lanadelumab (300mg SC q4w)	0.27	-1.32	0.21
	Lanadelumab (150mg SC q4w)	0.24	-1.41	0.24
	Placebo			0.13
CHANGE (B)	C1-INH IV 1000IU	0.49	-0.71	0.10
Hazard ratios, log hazard ratios and standard errors				
	Treatment	Hazard ratio	Log hazard ratio	Standard error of hazard ratio
HELP-03	Lanadelumab (300mg q2w)	0.17	-1.79	0.34
	Lanadelumab (300mg q4w)	0.29	-1.23	0.29
	Lanadelumab (150mg q4w)	0.20	-1.62	0.32
	Placebo		0.00	0.19
Time to first attack after day 0				
HELP-03	Lanadelumab (300mg q2w)	0.27	-1.31	0.32
	Lanadelumab (300mg q4w)	0.39	-0.94	0.28
	Lanadelumab (150mg q4w)	0.34	-1.08	0.30
	Placebo			0.17
Time to first attack after day 70				
HELP-03	Lanadelumab (300mg q2w)	0.09	-2.408	0.423
	Lanadelumab (300mg q4w)	0.27	-1.309	0.302
	Lanadelumab (150mg q4w)	0.2	-1.609	0.323

	Placebo			0.167
<b>Binary input data from CHANGE part B: number of patients experiencing at least one attack</b>				
	<b>Treatment, n in ITT</b>	<b>Attack-free, n</b>	<b>≥ 1 attack, n</b>	<b>≥ 1 attack (with continuity correction), n</b>
CHANGE B	C1-INH, n=22	4	18	18
	Placebo, n=22	0	22	21

### NoMAs assessment

Outcomes are considered relevant.

### Statistical analysis

Shire applied Bayesian methods for the for both attack rate and hazard ratio outcomes using treatment effect models detailed in NICE Decision Support Unit (DSU) TSD 2, which allows direct and indirect evidence to be synthesised in one analysis, while accounting for correlation arising from multi-arm trials. Random-effects models were fitted to the data to allow treatment effects to vary across trials (accounting for between-study heterogeneity). A vague prior was used for the between-trial standard deviation parameter to allow the results to be determined by the observed data. Three random effects models were run with different vague prior distributions to assess the sensitivity of the results to the choice of prior. Fixed-effect models assuming each trial is estimating the same treatment effect were also fitted to the data, and model comparison methods were used to compare the goodness-of-fit.

For estimation of relative effects between lanadelumab and C1-INH, Markov Chain Monte Carlo (MCMC) method were used. The initial 100 000 iterations as burn-in running three chains with different starting values and then checking convergence using both the Brooks–Gelman–Rubin statistic and plots of posterior density. Once convergence was achieved a further 100 000 samples for attack rate and 200 000 samples for time to first attack were generated from the posterior distribution to estimate treatment effects and 95% credible intervals. Autocorrelation was assessed using autocorrelation plots.

Non-informative prior distributions were assigned to parameters for the relative treatment effect and the between-study heterogeneity parameter (random effects only) to allow the posterior distribution to be primarily driven by the data. Sensitivity of the results to the choice of prior distribution was assessed by comparing the following three alternative non-informative prior distributions:

- Uniform (0,3)
- Uniform (0,5)
- Half-normal (0,2). This is a normal distribution with mean 0 and variance 2 where only the values greater than the mean are considered

Fixed effect models were also completed to test the assumption that every trial is estimating the same underlying treatment effect and that any variation only arises due to sampling error.

### Attack rate - data derivation

Using data taken from the SLR, the log rate ratio and standard error (SE) of the log rate ratio of each treatment versus placebo were derived for the HELP-03 and CHANGE Phase III trials.

The log of the rate ratio was calculated using

$$\log(RR) = \log(R_t) - \log(R_p),$$

for all treatments and trials where  $R_t$  is the attack rate of the treatment of interest and  $R_p$  is the attack rate of placebo. The method used to calculate the SE of the log rate ratio varied across the two trials depending on available data. The SE of the log rate ratio for HELP-03 was calculated using the following equation:

$$se(\log rate ratio) = \frac{\log(\text{upper 95\% CI}) - \log(\text{lower 95\% CI})}{3.92}$$

The SE of the log rate of placebo in the HELP-03 trial was also required as a comparison with the other treatments. This value was taken from the CSR of the HELP-03 trial.

The CHANGE trial provided the mean attack rate, the mean difference and the CI of the mean difference for C1-INH IV 1000IU. The available data cannot be used to directly calculate the SE of the log rate ratio. An appropriate assumption can be that the attack rates for each treatment have a Poisson distribution, where the variance of the attack rate is equal to the mean attack rate:

$$Poisson \sim (R_t)$$

As the mean attack rate reported in the CHANGE trial was for over 12 weeks, and the NMA compared attack rate over 4 weeks, the mean and variance values were converted using:

$$Mean_4 = Variance_4 = \frac{Mean_{12}}{4}$$

Where  $Mean_4$  is the mean over 4 weeks,  $Mean_{12}$  is the mean over 12 weeks and  $Variance_4$  is the variance over 4 weeks. The variance of the log rate can be derived using an approximation, based on Taylors theorem, to calculate the variance of a function of a random variable:

$$V(Y) \approx g'(E(X))^2 V(X)$$

Where  $g'(E(X))$  is the derivative of a function of  $X$ . In this example  $E(X)$  = mean rate and the log mean rate is  $g(E(X)) = \ln(E(X))$ . Therefore  $g'(E(X)) = \frac{1}{E(X)}$ . The variance of the log of the rate is therefore:

$$Variance(\log rate) = \frac{variance rate}{mean rate^2}$$

The SE of the log rate ratio can then be calculated using:

$$se_{tp}(\lograte\ ratio) = \sqrt{\frac{Var_t(\lograte)}{n_t} + \frac{Var_p(\lograte)}{n_p}}$$

Where  $Var_t(\lograte)$  is the variance of the log attack rate of the treatment of interest,  $Var_p(\lograte)$  is the variance of the log attack rate of placebo,  $n_t$  is the number of patients in the treatment arm and  $n_p$  is the number of patients in the placebo treatment arm.

#### Time to first attack after 0 and 70 days

Shire applied Bayesian NMA for time to first attack after Days 0 and 70, using the method described by Woods (2010) to allow the use of both hazard ratios and count data in a single analysis to estimate the relative effects of treatment on time to first attack after Days 0 and 70. For those studies that did not report time to first attack directly, the proportion of attack-free patients was used to calculate the proportion of patients experiencing at least one attack. The cumulative probability of an event (attack) for each treatment was estimated from the proportion of patients experiencing at least one attack based on a binomial likelihood. This value was then used to derive the log cumulative hazard for each treatment in the study. The log cumulative hazard estimates were then included in a treatment effect model with a linear regression structure. This model estimated a relative treatment effect for each treatment. By assuming proportional hazards, the treatment effect was equal to both the log cumulative hazard ratio and the log hazard ratio. The log hazard ratio and the corresponding SE were required as inputs to the NMA.

There was one occurrence in the data set where all patients experienced at least one attack. This was in the CHANGE trial for the placebo treatment arm. In this case a continuity correction as described in the Cochrane handbook was used adding 0.5 or subtracting 0.5. As the binary observation is the number of people, a continuity correction of 1 was subtracted from the number of patients to have experienced at least one attack, to maintain a whole number of individuals.

#### Data derivation: time to first attack after 0 and 70 days

The binary input into the NMA was the number of patients experiencing at least one attack, and this outcome was used for C1-INH 1000IU and placebo from the CHANGE trial. The CHANGE trial reported the number of patients who did not experience an attack during the trial for both C1-INH IV 1000IU and placebo. This value was then subtracted from the total number of patients in each treatment arm to determine the number of patients experiencing at least one attack. For the HELP-03 trial, the inputs required for the NMA were the log hazard ratio and SE of the log hazard ratio for each lanadelumab dose (150 mg q4w, 300 mg q4w and 300 mg q2w) versus placebo. The HELP-03 trial reported the number of events (number of people experiencing at least one attack) in each treatment arm, which was used to calculate the SE of the hazard ratios of each lanadelumab dose versus placebo, using the following equation:

$$se(\log hazard\ ratio) = \sqrt{\frac{1}{E_t} + \frac{1}{E_p}}$$

Where  $E_p$  is the number of patients experiencing at least one attack in the placebo treatment arm, and  $E_t$  is the number of patients experiencing at least one attack in the lanadelumab (either 150mg q4w, 300mg q4w or 300mg q2w) treatment arms.

The SE of the log hazard in the placebo arm was also required as this was used to control for the correlation between the relative treatment effects in the HELP-03 study. This correlation is a property of multi-arm trials which occurs because each of the lanadelumab arms is compared to the same control arm and is an inherent feature of the data. The SE of the log hazard ratio for placebo is calculated using:

$$se(\log(Placebo)) = \sqrt{\frac{B - A + C}{2}}$$

where A, B and C are the values of the log hazard ratios defined as follows:

$$se^2(\log(Hazard\ Lana\ 150\ q4w)) + se^2(\log(Hazard\ Lana\ 300\ q4w)) = A$$

$$se^2(\log(Hazard\ Lana\ 150\ q4w)) + se^2(\log(Hazard\ Placebo)) = B$$

$$se^2(\log(Hazard\ Lana\ 300\ q4w)) + se^2(\log(Hazard\ Placebo)) = C$$

### NoMAs assessment

Bayesian methodology is considered relevant. There were several shortcomings in the submitted documentation that hampered assessment. NoMA asked Shire to clarify the following list of questions. Shire answered all these questions. Answering these questions would however not make any difference regarding the validity of the indirect treatment comparison due to the above-mentioned differences between the included studies.

Questions:

- 1) Attack rate for use in the NMA: The primary endpoint in the studies HELP-03 and CHANGE part B is attack rate. For use in the NMA, and according to Table B2, the attack rate ratios are 4-weeks (HELP-03) and 12 weeks (CHANGE part B). The following equation is then applied to generate rate ratio for 28-days cycle, which approximates 4-weeks ratio:

$$Mean_4 = Variance_4 = \frac{Mean_{12}}{4}$$

However, according to Table 11 in the results table for attack rate, the median values are shown.

- a. The estimated mean 4-weeks ratios of attack rate must be presented for the three treatment arms in HELP-03 and for the C1-INH arm in CHANGE part B, as well as for placebo-arms from both trials.
- b. In addition, the way median attack rate ratios are derived must be explained and shown.

- c. The results from the NMA should be presented as mean and median attack rate ratios with credible intervals for the comparison of 28-day attack rate ratio between the interventions.
  - d. The results from the random effects models, with model diagnostics and information criteria, residual deviance and forest plots for all analyses with the different priors must be presented.
  - e. Justification for the use of fixed effects model must be submitted.
  - f. The term statistical significance in the Bayesian setting should be justified and Bayesian p-values submitted.
- 2) Time to first attack after 0, 14 and 70 days for use in the NMA: In the STA it is stated that one of the outcomes of interest “are time to first attack: the time a patient has their first attack after day 0, 14 or 70. The relative treatment effects were estimated as hazard ratios (HRs) comparing time to first attack after Day 0 while on treatment.”
- a. It must be clarified whether analyses for the comparisons of interventions after day 0, 14 and 70 are compared to day 0 or to day 0, 14 and 70 respectively.

According to description in Appendix B and Table B3 in the STA, the CHANGE trial reported the number of patients who did not experience an attack.

- b. Are these numbers collected from figure 3 in Zuraw et al (2010)?
- c. Numbers of events from the HELP-03 trial should also be submitted.
- d. Kaplan-Meier curves with hazard ratios, confidence intervals and p-values from HELP-03 should be possible to generate based on the time-to-event data and should be submitted. Apparently, survival estimates for time to first attack after day 14 is lacking and should be submitted
- e. The results from the random effects models, with model diagnostics, information criteria, and forest plots for all analyses with the different priors must be presented.
- f. Justification for the use of fixed effects model must be submitted.
- g. The term statistical significance in the Bayesian setting should be justified and Bayesian p-values submitted.
- h. Description of the algorithm by Woods et al (2010) used for applying both count data and hazard ratios to estimate relative effects of lanadelumab in HELP-03 compared to C1-INH from CHANGE part B.

## Results

### Attack rate

Median HAE attack rate comparisons are summarised in the table below. Values represent the median attack rate ratios (95% CrI) for lanadelumab versus comparator treatment and placebo. Shire claims that all three lanadelumab regimens significantly improved the rate of attacks compared to both placebo and plasma-derived C1-INH, reducing the respective 28-day attack rates by 76-87% (versus placebo) and by 46-73% (versus plasma-derived C1-INH).

Table 5 Median attack rate ratios (per 28-day cycle), fixed effects models

	Lanadelumab 150 mg q4w	Lanadelumab 300 mg q2w	Lanadelumab 150mg q4w	plasma-derived C1-INH	placebo
Lan 150 mg q4w		1.86 (0.94, 3.67)	0.91 (0.55, 1.52)	0.50 (0.30, 0.83)	0.24 (0.15, 0.39)
Lan 300 mg q2w	0.54 (0.27, 1.06)		0.49 (0.26, 0.93)	0.27 (0.14, 0.51)	0.13 (0.07, 0.24)
Lan 300 mg q4w	1.09 (0.66, 1.83)	2.03 (1.07, 3.65)		0.54 (0.34, 0.86)	0.27 (1.18, 0.40)

Time to first attack

Median HR comparisons are shown in Table 12. Values represent median HR ratios (95% CrI) for lanadelumab versus comparator treatments and placebo. In the fixed effects models, lanadelumab 300 mg significantly reduced the risk of a first attack compared to plasma-derived C1-INH after both treatment day 14 and 70. The results were statistically significant.

Table 6 Median Hazard Ratios for lanadelumab Dose Regimens Versus Comparator Treatments by Time to First Attack After Treatment Day 0, 14, and 70

		Lana 150 mg q4w	Lana 300 mg q2w	Lana 150mg q4w	plasma-derived C1-INH	placebo
DAY 0	Lan 150 mg q4w		1.26 (0.53, 2.96)	0.87 (0.39, 1.93)	0.64 (0.22, 1.86)	0.34 (0.17, 0.66)
	Lan 300 mg q2w	0.79 (0.34, 1.87)		0.69 (0.30, 1.58)	0.51 (0.17, 1.51)	0.27 (0.13, 0.55)
	Lan 300 mg q4w	1.15 (0.52, 2.55)	1.44 (0.63, 3.30)		0.73 (0.26, 2.09)	0.39 (0.21, 0.74)
DAY 14	Lan 150 mg q4w		1.19 (0.48, 2.98)	0.68 (0.29, 1.59)	0.37 (0.13, 1.13)	0.20 (0.10, 0.41)
	Lan 300 mg q2w	0.84 (0.34, 2.11)		0.57 (0.24, 1.38)	0.31 (0.10, 0.97)	0.17 (0.08, 0.36)
	Lan 300 mg q4w	1.47 (0.63, 3.42)	1.75 (0.73, 4.20)		0.55 (0.19, 1.60)	0.29 (0.15, 0.57)
DAY 70	Lan 150 mg q4w		2.22 (0.78, 6.31)	0.74 (0.31, 1.76)	0.37 (0.13, 1.13)	0.20 (0.10, 0.22)
	Lan 300 mg q2w	0.45 (0.16, 1.28)		0.33 (0.12, 0.92)	0.17 (0.05, 0.57)	0.09 (0.04, 0.22)
	Lan 300 mg q4w	1.35 (0.57, 3.20)	3.00 (1.08, 8.31)		0.51 (0.18, 1.49)	0.27 (0.14, 0.53)

Lan, Lanadelumab; q2w, once every 2 weeks; q4w, every 4 weeks



**NoMAs assessment**

Due to the shortcomings described above regarding the included studies and the analyses, NoMA could not assess the results from the NMA as to whether lanadelumab is superior compared to C1-INH from the CHANGE part B study. Looking at the results from the studies, lanadelumab could be a better treatment for hereditary angioedema and certainly has advantages for the patient due to mode and frequency of administration.

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

---

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningene er basert på antagelser gjort av Shire/Takeda, i et scenario der lanadelumab fortrenger behandling med C1-INH (Cinryze og Berinert IV). Enkelte antagelser er hentet fra den innsendte helseøkonomiske analysen. For eksempel har Shire/Takeda valgt å hente følgende fra modellen; kostnader forbundet med innleggelser, visitt til fastlegen eller legevakten samt akuttbehandling.

Den innsendte dokumentasjonen fra Shire/Takeda omfatter langtidsprofylakse mot HAE hos en begrenset del av godkjent populasjon; pasienter med høyt C1-INH-forbruk. I følge kliniker Legemiddelverket har kontaktet, omfatter denne populasjonen om lag 7-8 pasienter i Norge.

Legemiddelverket har ikke validert den innsendte helseøkonomiske analysen, og velger derfor å kun beregne budsjettkonsekvensene av å innføre lanadelumab basert på legemiddelkostnadene og følgende;

- Pasientantallet estimert av Shire/Takeda
- Godkjent dosering for Takhzyro fra SPC, dvs. 300 mg hver 2. uke
- En dosering på 2000 IE hver 3. eller 4. dag for aktuelle pasientpopulasjon
- Oppdaterte 2019 priser

Kliniker har anslått 7-8 pasienter, men siden Legemiddelverket ikke fikk en markedsfordeling med dette pasientantallet, velger Legemiddelverket å basere beregningene på Shire/Takedas estimat.

Legemiddelverket har også valgt å inkludere i budsjettberegningene kun legemidlene som har indikasjon (MT) for aktuelle pasientpopulasjon dvs. C1-INH Cinryze og lanadelumab. Berinert IV har ikke MT for langtidsprofylakse mot HAE-anfall og utelates dermed fra beregningen.

Videre velger Legemiddelverket å utelatte kostnader forbundet med akutt anfall da dette ikke omfatter aktuelle pasientpopulasjon i denne metodevurderingen. Legemiddelprisene er også oppdatert til 2019 (både maks AUP og H-reseptpriser), og inkluderer merverdiavgift. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket har estimert års legemiddelkostnad per pasient basert på punktene i avsnittene over. Når det gjelder Takhzyro er anbefalt startdose 300 mg som settes subkutant hver 2. uke. For Cinryze er dosen for aktuelle pasientpopulasjonen 2000 IE to ganger ukentlig.

Doseringsintervallet for Takhzyro samt Cinryze-dosen kan justeres basert på individuell respons.

Legemiddelverket velger å beregne legemiddelkostnadene uten intervalljustering eller dosejustering da det ikke finnes god nok data på pasient andelene når det gjelder pasienter som enten justerer dosen (Cinryze pasienter) eller doseintervallet (Takhzyro pasienter). Basert på dette estimerer Legemiddelverket at behandlingskostnader per pasient per år er om lag 4,6 millioner NOK (maks AUP) hvis Takhzyro tas i bruk versus 3,3 millioner NOK (maks AUP) hvis Takhzyro ikke tas i bruk.

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- C) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- D) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

### A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Takhzyro (lanadelumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 7. Dette gjelder for situasjonen der Takhzyro (lanadelumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 8.

Tabell 7 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Takhzyro og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom takhzyro tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Takhzyro (lanadelumab)	5	5	5	5	6
Cinryze	0	0	0	0	0

Tabell 8 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med takhzyro og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom takhzyro IKKE tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Takhzyro (lanadelumab)	0	0	0	0	0
Cinryze	5	5	5	5	6

### A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket estimerer legemiddelkostnad per pasient basert på følgende;

- Anbefalt startdose for Takhzyro 300 mg som settes subkutan hver 2. uke.
- For Cinryze er dosen for aktuelle pasientpopulasjonen 2000 IE to ganger ukentlig.

Tabell 9 Legemiddelkostnad per pakning

	Shires antagelse	H-resept pris (NOK)	Maks AUP (NOK)
Cinryze, per pakning	12 772	██████	15 965
Takhzyro per pakning	141 900	██████	177 375

Tabell 10 Legemiddelkostnad per pasient per år

	Maks AUP (NOK)	H-resept pris (NOK)
Takhzyro (lanadelumab)	4 624 420	
Cinryze	3 329 759	

Tabell 11 Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Takhzyro blir tatt i bruk (maks AUP)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Takhzyro (lanadelumab)	4 624 420	4 624 420	4 624 420	4 624 420	4 624 420
Cinryze (C1-INH)	0	0	0	0	0

Tabell 12 Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Takhzyro ikke blir tatt i bruk (maks AUP)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Takhzyro (lanadelumab)	0	0	0	0	0
Cinryze (C1-INH)	3 329 759	3 329 759	3 329 759	3 329 759	3 329 759

#### 4.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger (maks AUP) ved innføring av metoden er presentert i Tabell 13.

Tabell 13 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Takhzyro (lanadelumab) tas i bruk	23 122 098	23 122 098	23 122 098	23 122 098	27 746 518
Takhzyro (lanadelumab) ikke tas i bruk	16 648 797	16 648 797	16 648 797	16 648 797	19 978 557
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	6 473 301	6 473 301	6 473 301	6 473 301	7 767 961

Budsjettvirkninger vil alltid være usikre og det er faktorer som kan tenkes å kunne trekke beregningene i den ene eller andre retningen;

- En større pasientpopulasjon enn antatt i beregningen, for eksempel hvis det blir 8 pasienter som anslått av kliniker istedenfor 6 som er antatt i år 5 i beregningen, vil bety en høyere budsjettvirkning av å ta i bruk Takhzyro (om lag 10 millioner NOK).
- Inklusjon av andre kostnader utover legemiddelkostnader som for eksempel ressursbruk (visitt til fastlege eller spesialist) vil bety lavere budsjettvirkning av anbefaling da Takhzyro har en mer gunstige doseringsfrekvens enn Cinryze.

- En høyere andel pasienter som anses som stabile og dermed får redusert doseringsfrekvens (Takhzyro hver 4. uke istedenfor hver 2. uke) vil bety lavere budsjettvirkning av å ta i bruk Takhzyro.
- Imidlertid vil en lavere dosering for komparator behandling (Cinryze) lede til høyere budsjettvirkning av å ta i bruk Takhzyro.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Takhzyro (lanadelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 7,8 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Med H-resept priser blir budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK (inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på «Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)».

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytt gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for «time trade off», og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for «standard gamble», og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.



**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

- ID2018\_093 Hurtig metodevurdering av Takhzyro (lanadelumab)
- Takeda (Shire) feedback to NoMA's report

### 18<sup>th</sup> of November 2019

Given the methodological limitations of conducting an indirect treatment comparison and a cost-effectiveness analysis, we agree with NoMA's approach to focus on budget consequences. However, we do believe that the analysis presented in the draft report is overly simplified and does not fully reflect the decision problem under consideration especially with regard to the relevant comparator. Our arguments and corresponding calculations are summarized below and in the enclosed Excel document.

**Our proposed revised analysis suggests that financial impact of the introduction of Takhzyro into clinical practice in Norway will range from -2.3M NOK (cost savings) to approximately 7,7 mil NOK per year.**

#### 1. Comparator dose.

The submission focused on HAE patients with long-term prophylaxis with high-consumption of C1-inhibitors. According to the Norwegian clinical practice and NoMA's report for Cinryze, this is defined as >2000 IE / every 3-4 days. The estimated number of patients in Norway who fulfill these criteria is 5-7, as acknowledged in the draft report. We believe this should also be the comparator in the budget consequences section.

Table 1: Comparator: Cinryze 2000IE / every 3-4 days.

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Lanadelumab	23,122,137	23,122,137	23,122,137	23,122,137	27,746,565
Cinryze	16,648,797	16,648,797	16,648,797	16,648,797	19,978,557
	6,473,340	6,473,340	6,473,340	6,473,340	7,768,008

It is important to note that there are currently patients in Norway with doses of Cinryze that are significantly higher than the 2000IE/ 3.5 as long-term prophylaxis. An additional scenario, comparing Takhzyro with Cinryze 3000IE/every 3-4 days is presented in Table 2.

Table 2: Comparator: Cinryze 3000IE / every 3-4 days

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Lanadelumab	23,122,137	23,122,137	23,122,137	23,122,137	27,746,565
Cinryze	24,973,196	24,973,196	24,973,196	24,973,196	29,967,835
	-1,851,058	-1,851,058	-1,851,058	-1,851,058	-2,221,270

#### 2. Takhzyro dosing.

Takhzyro's SPC specifies that dosing frequency can be reduced from every 2 to every 4 weeks in patients who are stably attack free, especially in low-weight patients. This is reflected in the report but not in the budget analysis. We recognize that at this point it is difficult to estimate the proportion of patients that will benefit from the reduced dose frequency and therefore propose using an assumption of 61%, which was recently accepted by NICE in the UK as part of their HTA of Takhzyro (Ref: NICE Final Appraisal Document Committee papers, page 6). This is lower than the 77% of patients who were stably attack-free in steady-state in the Q2w arm of the HELP-03 trial.

Table 3: Takhzyro dosing frequency reduced in 61% of patients after 6 months of treatment. Cinryze dose 2000IE / every 3-4 days.

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Lanadelumab	19,596,011	16,069,885	16,069,885	16,069,885	19,283,863
Cinryze	16,648,797	16,648,797	16,648,797	16,648,797	19,978,557
	2,947,214	-578,912	-578,912	-578,912	-694,694

In Norwegian clinical practice, both Cinryze and Berinert IV are used as long-term prophylaxis, the latter without specific marketing authorization. However, Takeda agrees with NoMA's decision not to include it in the budget impact analysis as it's not likely to have a meaningful impact on the results.

We would also like to highlight that the clinical benefit of Takhzyro vs Cinryze is likely to have an impact on use of other healthcare resources, especially those related to the management of attacks, e.g. hospital admissions, use of ambulant care, monitoring, etc. However, to reduce further uncertainty, we accept NoMA's decision not to include these in the budget consequences. However, we do believe this point should be clearly stated in the report as it should be considered by the DF and RHF/Hospitals that currently manage HAE patients.

Finally, Takhzyro is currently the only recombinant product available for treatment of HAE in Norway, which brings the further benefit of reducing the potential supply uncertainty associated with plasma-derived products, such as Cinryze and Berinert.