

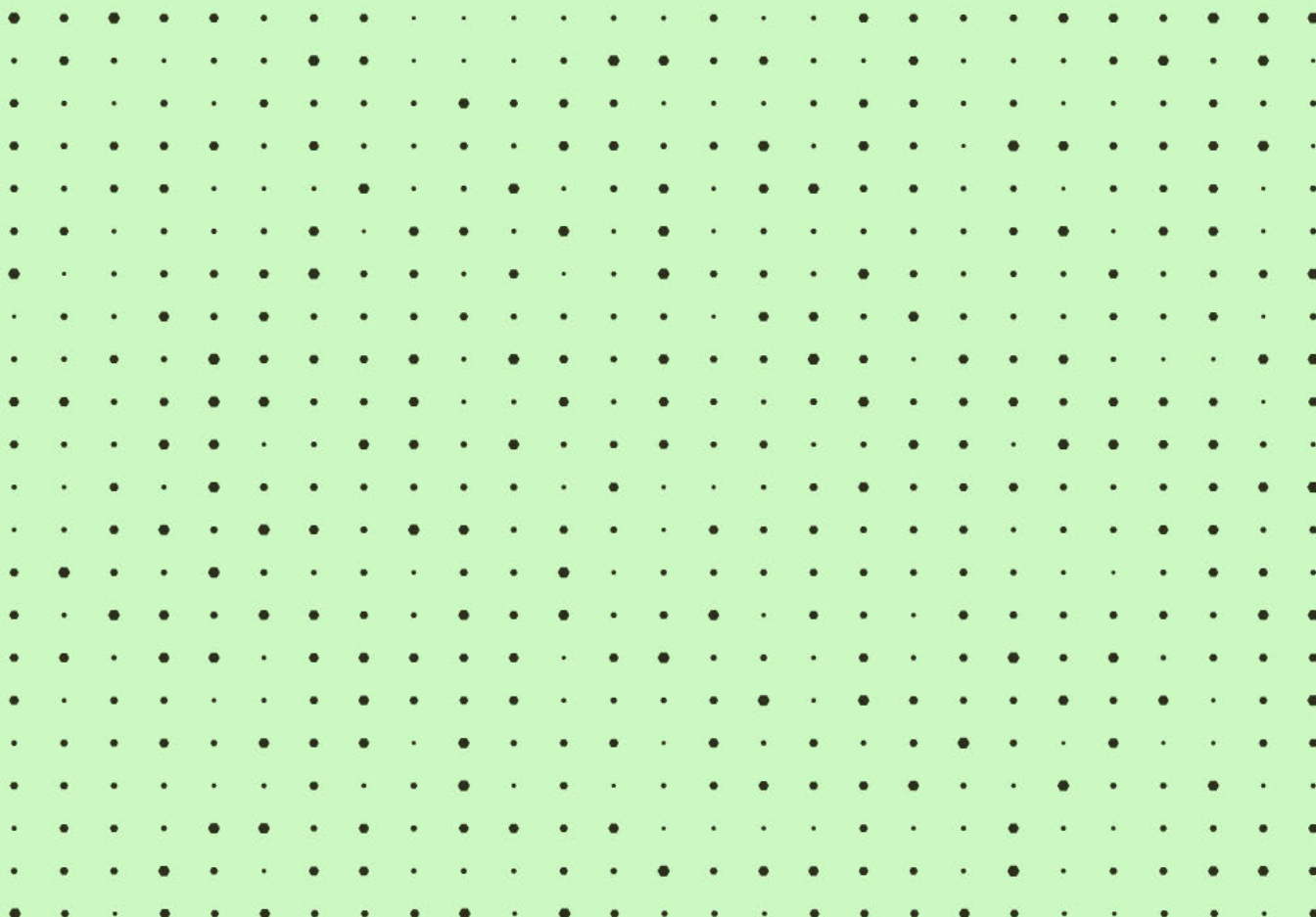
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Lanadelumab (Takhzyro) – Revurdering

til rutinemessig forebygging av residiverende anfall av
hereditært angioødem (HAE) hos pasienter som er 12 år
eller eldre

ID2022_100

25.06.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMP sine rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMP sine hjemmesider (www.dmp.no).

Forenklet oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har fra før vurdert at Takhzyro har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av Takhzyro sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyten måles ved hvor mange «gode leveår»¹ den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Takeda.

Hva er Takhzyro?

Takhzyro er et legemiddel til behandling av pasienter med arvet angioødem (HAE). Pasienter med HAE får anfall av hevelser i hud og slimhinner som skyldes at væske lekker ut av blodårene. Takhzyro hemmer et stoff (kallikrein) som bidrar til at blodårene lekker. Takhzyro gis som injeksjon under huden annenhver uke, eller sjeldnere etter hvert hvis man får god effekt. Behandlingen kan være livslang.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Mellom HAE-anfallene har pasientene ikke symptomer, mens anfallene kan være svært smertefulle og medføre sykehusinnleggelse og angst. Anfall hvor luftveiene hovner opp kan i sjeldne tilfeller være livstruende uten tilstrekkelig behandling. Pasienter med HAE har dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge.

Hvem kan få behandling med Takhzyro hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder pasienter fra 12 år som har så alvorlig sykdom at de trenger langtidsforebyggende behandling, dvs. at det ikke er nok at de kun bruker legemidler akutt når de får nye anfall. Det finnes per i dag allerede forebyggende behandling. For den behandlingen som skal forsøkes først er det følgende krav:

- Pasienten må ha minst ett alvorlig anfall per uke ved oppstart.
- Behandlingen vurderes etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med 50 %.

Det antas at mellom 50 og 60 pasienter med HAE i Norge har behov for langtidsforebyggende behandling.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er arvet angioødem (HAE)? Du kan lese om HAE her: [eHåndbok - Arvet angioødem \(HAE\) \(ous-hf.no\)](#) og her: [HAE Scandinavia](#)

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvordan er nytten av Takhzyro undersøkt?

Den generelle nytten og risikoen ved behandling med Takhzyro ved HAE er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudien ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Takhzyro eller med placebo (narremedisin). I løpet av 24 uker talte man hvor mange HAE-anfall pasientene i hver gruppe fikk. Resultatene viste at pasienter som fikk Takhzyro i gjennomsnitt hadde 0,26 anfall i måneden, mens pasienter som fikk placebo i gjennomsnitt hadde 1,97 anfall i måneden. Dvs. at pasienter som fikk placebo i gjennomsnitt hadde over 7 ganger så mange anfall som pasienter som fikk Takhzyro.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Takhzyro påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med HAE. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

DMP sin vurdering av dokumentasjonen

I dag mottar de fleste aktuelle pasienter som trenger langtidsforebyggende behandling i Norge legemidlet Orladeyo. Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Takhzyro for norske pasienter. Siden sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien var placebo, kan ikke studien gi svar på hvordan effekten av Takhzyro er sammenlignet med dagens forebyggende behandling i Norge. I tillegg til å se på studien av Takhzyro, har Takeda derfor også sett på resultatene fra en annen studie hvor effekten av Orladeyo er sammenlignet med placebo. Deretter har de sammenlignet disse to studiene og regnet ut at pasientene som fikk Takhzyro hadde 77 % større reduksjon i antall anfall i studieperioden sammenlignet med Orladeyo. Ifølge beregningsmodellen, hvor man ser på behandling i løpet av hele livet, inkludert eventuell annen behandling som pasientene senere bruker isteden og akuttbehandling, vil Takhzyro forhindre rundt 4 anfall per år hos pasienter som har rundt 4 anfall per måned. Resultatene fra sammenligninger mellom ulike studier tilfører usikkerhet til analysen. Det var også ganske få pasienter med i studiene, og beregningene man har kommet fram til er svært usikre.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert. I tillegg til at det er usikkert hvor mye større effekten av Takhzyro er i forhold til Orladeyo, er det vanskelig å vite hvor ofte pasientene kommer til å få injeksjonene med Takhzyro. Pasienter som får god effekt av Takhzyro kan få sjeldnere injeksjoner, og dette har mye å si for kostnadene. Hvor mange pasienter dette gjelder og hvor sjelden de kan få injeksjoner gir imidlertid ikke studien av Takhzyro direkte svar på. Videre ble pasientene behandlet i kun 26 uker i studien, så effekten over lang tid er også usikker. Studien målte heller ikke livskvaliteten (gode leveår) til pasientene på en måte som var hensiktsmessig for beregningsmodellen. Målinger av livskvalitet ble derfor hentet fra andre studier, og gjør resultatene fra beregningsmodellen usikre.

Hva koster behandling med Takhzyro?

Avhengig av dosen som brukes koster det 177 000 eller 355 000 kroner, inkludert merverdiavgift, for en måneds legemiddelbehandling med Takhzyro. Behandlingen kan være livslang så lenge den virker og tåles av pasienten. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader knyttet til oppfølging hos spesialist, samt behandling av bivirkninger og anfall. Færre anfall hos pasienter som får Takhzyro vil føre til lavere kostnader for anfallsbehandling.

Det foreligger rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i analysen. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Merkostnad for Takhzyro sammenliknet med Orladeyo med disse konfidensielle prisene er i et separat dokument som sendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Takhzyro og effekt og kostnad av dagens standardbehandling (Orladeyo). Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»² ved behandling med Takhzyro sammenlignet med Orladeyo. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Takhzyro får færre HAE-anfall og litt bedre livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden i den kliniske studien, men oppfølgingsperioden er kort, og vi vet lite om langtidseffekten og om hvor mange som kan ta injeksjonene sjeldnere etter hvert. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Takhzyro, vil være rundt 115 millioner kroner per pasient. Beregningene viser at Takhzyro kan gi 0,15 «gode leveår» sammenlignet med Orladeyo og koster 17 millioner kroner mer per pasient.

Hvem avgjør om Takhzyro skal tas i bruk?

DMP sin rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

² På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemidlet Takhzyro (lanadelumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at lanadelumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMP sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda AS.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	<p>ID2022_100:</p> <p>En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Komparator skal være berotralstat. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk vurderer om arbeidet som nylig er gjort i Danmark kan legges til grunn i den norske metodevurderingen.</p> <p>Bestillingen er en revurdering. Takhzyro er tidligere vurdert og besluttet ikke innført (ID2018_093).</p>
Legemiddelfirma	Takeda AS
Preparat	Takhzyro
Virkestoff	lanadelumab
ATC-kode	B06AC05
Aktuell indikasjon	<p>Rutinemessig forebygging av residiverende anfall av arvet angioødem (HAE) hos pasienter som er 2 år eller eldre.</p> <p>Ved tidspunkt for bestilling og innsendelse av dokumentasjon var indikasjonen begrenset til pasienter fra 12 år, og det er denne indikasjonen som er lagt til grunn for metodevurderingen.</p>
Virkningsmekanisme	Lanadelumab er et antistoff som hemmer proteolytisk aktivitet av plasma-kallikrein (kallikreinhemmer). Plasma-kallikrein spalter høymolekylær kininogen til bradykinin, som fører til økt karpermeabilitet og ødem hos HAE-pasienter.
Dosering	<p>Anbefalt startdose for pasienter som er 12 år eller eldre er 300 mg hver 2. uke. Det kan vurderes å redusere dosen til 300 mg hver 4. uke hos pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall, særlig hos pasienter som har lav vekt.</p> <p>Administreres ved subkutan injeksjon.</p>

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: <i>Kostnad-per-QALY-analyse</i> Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Hereditært angioødem	
Om sykdommen	Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden genetisk sykdom karakterisert av gjentatte anfall av ødem (væskeansamling) i hud og slimhinner. Sykdommen skyldes arvede eller spontane mutasjoner i et gen som koder for proteinet C1-inhibitor. Anfall i mage og tarm kan gi betydelige magesmerter, diaré og oppkast. Anfall med hevelser i svelg og hals kan føre til luftveisobstruksjon og være livstruende.
Pasientgrunnlag i Norge	Det finnes trolig nær 200 pasienter med HAE, men ikke alle er diagnostisert. Rundt 150 pasienter behandles i dag for HAE i Norge, og medisinske fageksperter anslår av rundt 35 % av disse kan være aktuelle for langtidsforebyggende behandling gitt samme oppstartskrav som for dagens behandling, dvs. 50-60 pasienter.
Behandling i norsk klinisk praksis	Berotralstat er i dag førstevalg ved behov for langtidsforebyggende behandling i henhold til gjeldende RHF-anbud. Berotralstat hemmer plasmakallikrein og gis peroralt (kapsler). Dersom berotralstat ikke kan brukes benyttes C1-hemmer, som gis intravenøst. Hvis langtidsforebyggende behandling ikke lykkes, eller pasienten ikke ønsker å selvadministrere intravenøs behandling, får pasientene kun akuttbehandling ved anfall.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med HAE fra 12 år som er aktuelle for forebyggende behandling
Intervensjon	Lanadelumab
Komparator	Berotralstat
Utfall	Antall HAE-anfall, QALYs, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	HELP-03, randomisert placebokontrollert fase III-studie

	Relativ effekt er basert på indirekte sammenligning av HELP-03 og APeX-2, en randomisert placebokontrollert fase III-studie av berotralstat
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 59 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Takeda og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i Takeda sine analyser. Resultatene fra DMP sin analyse er presentert i tabellen under. Resultater er vist per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det er imidlertid flere parametere i analysen som har stor innvirkning på IKER, og som i betydelig grad er usikre, inkludert doseringsintervallet for lanadelumab, størrelse på behandlingseffekt på antall anfall for lanadelumab vs. berotralstat og for lanadelumab vs. C1-hemmere (påfølgende behandling), verdiene av nyttevekter, dosering av C1-hemmer og varighet av et anfall. DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten (se kapittel 4.1.3).

	Lanadelumab	Berotralstat	Differanse
Totale kostnader (NOK)	51 995 717	34 860 060	17 135 657
Totale QALYs	13,77	13,62	0,15
Totale leveår	19,93	19,93	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			114 731 089
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NA

DMP mener at effekten av lanadelumab er bedre enn effekten av berotralstat på reduksjon av antall anfall. Lanadelumab reduserte anfallsfrekvens med 77 % mer enn berotralstat i studieperioden, basert på en indirekte sammenligning, som vurderes som usikker. Når modellert over livstid (59 år), hvor det også er tatt hensyn til akuttbehandling og etterfølgende behandling med C1-hemmer, forhindrer lanadelumab 250 anfall, som tilsvarer 4,2 anfall per år, sammenlignet med berotralstat. Siden anfallene er sjeldne (3,7 per måned ved baseline av HELP-03-studien) og korte (1,11 dager i HELP-03), er effekten på forbedring av livskvalitet begrenset. QALY-gevinsten er 0,15 for lanadelumab sammenlignet med berotralstat i DMP sin hovedanalyse. Siden IKER er en ratio, vil en så lav QALY-gevinst (nevneren i brøken) gi svært høy IKER. Videre vil IKER være svært sensitiv for selv små endringer i både merkostnad og QALY-gevinst.

Forskjellen i legemiddelkostnadene for forbyggende behandling med lanadelumab vs berotralstat på 21 294 726 NOK (uten mva.) driver forskjellen i de totale kostnadene og resulterer i den høye IKERen. Behandlingen med lanadelumab resulterer i lavere anfallsrelaterte kostnader (4 159 052 NOK), som kostnader til akuttbehandling eller sykehusinnleggelse sammenlignet med berotralstat (per pasient, over livstid).

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMP sin vurdering av nytte:

Den dobbelblinde randomiserte studien HELP-03 undersøkte effekt av subkutan injeksjon av lanadelumab sammenlignet med placebo gitt i 26 uker. Primært utfallsmål var antall utprøverbekreftede HAE-anfall. Pasienter som fikk 300 mg lanadelumab hver 2. uke hadde i gjennomsnitt 0,26 anfall i måneden i studieperioden, mens pasienter som fikk placebo hadde i gjennomsnitt 1,97 anfall i måneden, dvs. en rate ratio på 0,13 (95 % konfidensintervall (KI) 0,07 til 0,24).

Det er ikke identifisert direkte sammenligninger av lanadelumab og komparator i metodevurderingen, berotralstat kapsler. Relativ effekt mot berotralstat er derfor basert på en nettverksmetaanalyse (NMA) hvor HELP-03-studien inngikk sammen med studien APeX-2, hvor berotralstat sammenlignes med placebo. Takeda leverte også en MAIC-analyse basert på enarmede forlengelsesstudier av HELP-03 og APeX-2, som DMP vurderer som for usikre til å legge til grunn for effektestimater.

Parvise sammenligninger av anfallsfrekvens fra NMAen viste statistisk signifikant bedre effekt av 300 mg lanadelumab gitt hver 2. eller hver 4. uke sammenlignet med 150 mg berotralstat. Rate ratio for anfallsfrekvens var 0,23 (95 % konfidensintervall 0,1 - 0,55) for lanadelumab gitt hver 2. uke sammenlignet med berotralstat. Dvs. at lanadelumab reduserer antall anfall med 77 % sammenlignet med berotralstat. Beregningene fra NMAene vurderes imidlertid som usikre, blant annet fordi studiene inkluderte relativt få pasienter.

Pasientenes helserelaterte livskvalitet ved henholdsvis anfallsfri tilstand og under anfall ble hentet fra eksterne kilder, da HELP-03-studien kun målte livskvalitet ved gitte tidspunkter og ikke tilstrekkelig belyste nytteetap under anfall. Mellom anfallene er pasientene med HAE symptomfrie, og andelen tid en gjennomsnittspasient opplever et anfall er liten. Derfor blir nyttegevinsten for lanadelumab sammenlignet med berotralstat relativt begrenset til tross for lanadelumab sin effektgevinst på anfallsfrekvens versus berotralstat. I DMP sin hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med lanadelumab i gjennomsnitt får 0,15 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med berotralstat.

Bivirkningsprofilene til både lanadelumab og berotralstat er generelt håndterbare. De vanligste bivirkningene (rapportert hos minst 1 av 10 studiepasienter) av berotralstat var magesmerter, diare og hodepine, som generelt var av lav alvorlighetsgrad. De medisinske fagekspertene bekrefter at magebivirkninger er kjent fra klinisk erfaring med berotralstat. Bivirkninger av lanadelumab rapportert hos minst 1 av 10 pasienter var reaksjoner på injeksjonsstedet.

DMP sin vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med lanadelumab er om lag 141 900 NOK eller 283 800 NOK, for dosering med 300 mg annenhver uke eller 300 mg hver fjerde uke, basert på maksimal AUP uten mva. En måneds behandling med berotralstat koster 118 961 NOK. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med etterfølgende behandling, akuttbehandling og ressursbruk i helsetjenesten. Behandlingskostnadene for etterfølgende behandling med C1-hemmer er sensitive for om man benytter en dose av Cinryze på 1000 IE eller 1500 IE. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med lanadelumab er ca. 52 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 17 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med berotralstat, basert på maksimal AUP uten mva.

DMP har estimert at merkostnad for lanadelumab sammenliknet med berotralstat basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:
114 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Lanadelumab påvirker ikke forventet levetid sammenliknet med berotralstat i analysene.

DMP sin vurdering av alvorlighet:

HAE er en potensielt livstruende sykdom ved akutte hevelser i svelg og hals. Før effektive legemidler ble tilgjengelig ble det rapportert en mortalitet på rundt 30 % (1). Fatale utfall er imidlertid sjelden med dagens tilgjengelige legemidler. Anfallene kan imidlertid medføre betydelig nedsatt livskvalitet på grunn av smerter og ubehag under anfallene og angst for livstruende anfall, og evt. hyppige sykehusinnleggelser.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at HAE for denne populasjonen behandlet med berotralstat har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 QALY. DMP mener det er usikkerhet knyttet til estimatet fordi nyttevektene brukt i analysen er konvertert fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L basert på aggregerte data. Dersom APT beregnes med EQ-5D-5L nyttevekter, blir APT ca. 2 QALY.

DMP sin vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk lanadelumab ved behandling av HAE er beregnet til om lag 48 millioner NOK per år i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av dosering av lanadelumab og C1-hemmere i klinisk praksis og av antall pasienter som ender opp med å motta lanadelumab

DMP sin vurdering av usikkerhet:

Takeda har levert en kostnad-per-QALY-analyse i henhold til bestillingen fra Nye Metoder. Den helseøkonomiske modellen er transparent, den er egnet for å fange opp effekten av reduksjoner i anfall, og inngangsverdiene er enkle å endre.

Den største kilden til usikkerhet er størrelsen på den relative effekten på anfallsfrekvens mellom lanadelumab og berotralstat. Verdien av den relative effekten (dvs. rate ratio, RaR) er basert på resultatene fra en nettverksmetaanalyse (NMA), og ikke en direkte sammenlignende randomisert studie. Studiene som var inkludert i NMA-en, HELP-03 og APeX-2, var av god kvalitet, da begge var randomiserte, globale fase III-studier som utgjorde hoveddokumentasjonsgrunnlaget for markedsføringstillatelsen. I tillegg vurderer DMP at studiene er tilstrekkelig like til å gjøre sammenlignende analyser. Studiene hadde imidlertid kort oppfølgingstid og inkluderte relativt få pasienter, og verdien av den resulterende rate ratioen er usikker med bredt konfidensintervall (KI). I en metodevurdering av berotralstat sammenliknet med lanadelumab fra Medicinrådet i Danmark, ble dette evidensgrunnlaget ved hjelp av GRADE vurdert å være meget lavt og ikke tilstrekkelig for kvantifisering av relativ effekt. Medicinrådet vurderte imidlertid at effekten av berotralstat trolig er mindre enn for lanadelumab. DMP bemerker at resultatet fra nettverksmetaanalysen med en risikoreduksjon på 77 % for lanadelumab sammenliknet med berotralstat er betydelig, og at både øvre og nedre grense i 95 % KI er godt under verdien av 1 (0,1 – 0,55), noe som indikerer en mereffekt av lanadelumab. Scenarioanalyser basert på verdiene fra konfidensintervallene viste stor spredning i IKER, fra 38 til 284 millioner kroner.

Hvis pasienter seponerer berotralstat, går de over til å motta C1-hemmere i den helseøkonomiske modellen. Siden denne andelen er høy (42 % ved 3 måneder), er verdien av den relative effekten av

lanadelumab vs C1-hemmere også av stor betydning for IKER. Denne effekten var basert på publiserte NMA-resultater som tidligere har blitt avvist av DMP (2) på grunn av forskjeller i studiedesign og små utvalgsstørrelser. Siden det ikke ble identifisert annen evidens for C1-hemmere, brukte DMP likevel denne relative effekten i hovedanalysen, men utforsket RaR på 1 og verdiene for 95 % KI i scenarioanalyser. Scenarioanalyser basert på verdiene fra KI viste en spredning i IKER fra 52 til 181 millioner kroner. Dersom en RaR på 1 for etterfølgende behandling antas, dvs. lik effekt av C1-hemmer og lanadelumab, blir IKER 210 millioner kroner.

Doseringsintervallet for lanadelumab har også stor innvirkning på resultatene. I HELP-03-studien var ulike doser studert i ulike armer, og endring i doseringsintervallet var ikke tillatt. Preparatomtalen spesifiserer likevel at pasientene skal starte på Q2W-dosering (hver 2. uke) og kan bytte til Q4W-dosering (hver 4. uke) når de er stabilt anfallsfrie, og at dette særlig kan vurderes hos pasienter som har lav vekt (3). I modellen er det antatt at 44 % av pasientene reduserer dosen etter 6 måneder, og at 61 % vil få Q4W-dosering etter 12 måneder basert på data fra HELP-03. Estimert på 61 % er en antagelse basert på studien siden HELP-03 hadde en oppfølgingstid på kun 6 måneder. I en europeisk *real-world*-studie (INTEGRATED) [REDACTED]

[REDACTED] De norske pasientene har i gjennomsnitt høyere anfallsfrekvens enn studiepasientene i HELP-03, gitt oppstartskravet for dagens behandling, som er minst 1 alvorlig anfall per uke. Om dette evt. medfører mer alvorlige anfall og om det har betydning for andelen pasienter som vil få dosereduksjon er ikke kjent. Et scenario som fjerner antagelsen om at 61 % av pasientene dosereduseres ved 12 måneder gir en IKER på 151 millioner NOK. Det kan ikke utelukkes at doseringsfrekvensen både vil øke og avta over tid hos den enkelte pasient i klinisk praksis. INTEGRATED viser [REDACTED]

[REDACTED]. INTEGRATED-studien viser også at [REDACTED]

[REDACTED] Bruk av doseintervallene fra INTEGRATED i modellen reduserer IKER til 95 millioner NOK.

Dosering av C1-hemmere har også stor innvirkning på resultatene. I DMP sin analyse er det lagt til grunn en dosering av Cinryze på 1000 IE to ganger i uken siden det er ventet at de fleste pasientene vil motta denne dosen i klinisk praksis. En endring til Cinryze 1500 IE to ganger i uken (en antagelse basert på Reseptregisterdata for Berinert) reduserte IKER til 84 millioner NOK. Cinryze er foretrukket C1-hemmer i gjeldende RHF-anbud og antatt påfølgende behandling i DMP sin hovedanalyse. Fremtidig fordeling av ulike C1-hemmere er imidlertid usikker. Et scenario hvor det antas at 80 % av pasientene bruker Berinert, i henhold til fordelingen per i dag, endrer IKER til 112 millioner. En dose på 1500 IE av Berinert istedenfor 1000 IE endrer IKER til 85 millioner.

Nyttevekter ble hentet fra en ekstern svensk HAE-registerstudie, siden HELP-03 kun målte nyttevekter ved predefinerte tidspunkter og derfor ikke fanget opp nyttevektene under anfall. DMP vurderte at den svenske studien var av god nok kvalitet og relevant for metodevurderingen. Men siden nyttevekter ble konvertert på aggregert nivå fra EQ-5D-5L- til 3L-instrumentet, er imidlertid 3L-nyttevektene usikre. En alternativ nederlandsk studie kunne også ha vært en god kilde til data, men inkluderte færre pasienter. Bruken av nytteverdiene fra den nederlandske studien endret IKER til 86-116 millioner NOK.

Videre er modellresultatene sensitive for lengden av et anfall. I hovedanalysen godtok DMP 1,11 dager hentet fra HELP-03 hvor 85 % av pasientene fikk akuttbehandling. Hvis lengden på et anfall endres til tilfeldige 1,25 dager, faller IKER til 104 millioner NOK.

DMP er usikker på hvor godt den helseøkonomiske modellen er egnet til å modellere et livstidsforløp av sykdommen. Effektestimatene som informerer modellen, er i seg selv usikre og i tillegg spiller ikke modellen at behovet for forebyggende behandling (inkl. dosering) både kan øke og avta i perioder.

DMP mener det er godt dokumentert at effekten av lanadelumab er større enn effekten av berotralstat, men er usikker på hvor mye bedre effekten er, samt om det er riktig å gjøre antagelser i et livstidsperspektiv basert på den dokumentasjonen som foreligger per i dag.

Samlet sett vurderer DMP derfor at usikkerheten knyttet til dokumentasjonen er stor. Modellresultatene er sensitive for en rekke parametere. Endringen av inngangsverdiene til andre plausible verdier påvirker IKER i begge retninger, som gjør IKER svært usikker. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
FORENKLET OPPSUMMERING	4
SAMMENDRAG	7
Metode	7
Sykdom	8
Helseøkonomisk analyse	8
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	10
INNHOLDSFORTEGNELSE	14
LOGG	17
ORDLISTE	19
1 BAKGRUNN	20
1.1 Oversikt over oppdraget	20
1.1.1 Intervensjon.....	20
1.1.2 Oppdragsramme.....	20
1.1.3 Vurdering fra Medicinrådet i Danmark	21
1.2 Hereditært angioødem (HAE)	22
1.3 Forebyggende behandling av HAE i norsk klinisk praksis	23
1.4 Forventet plassering av lanadelumab i behandlingsalgoritmen	24
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	26
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	26
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	26
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt mellom berotralstat og lanadelumab	28
2.4 Medicinrådets vurdering av relativ effekt mellom berotralstat og lanadelumab	32
3 ANALYSEMETODE OG PICO	34
3.1 Problemstilling	34

3.2	Helseøkonomisk modell	34
3.3	Pasientpopulasjon	36
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	36
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell.....	38
3.3.3	Norsk klinisk praksis	38
3.3.4	DMP sin vurdering	38
3.4	Intervensjon	39
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	39
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	41
3.4.3	DMP sin vurdering	43
3.5	Komparator	45
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	45
3.5.2	Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	46
3.5.3	DMP sin vurdering	46
3.6	Kliniske utfallsmål	46
3.6.1	Kliniske utfallsmål fra HELP-03	47
3.6.2	Relativ effekt	50
3.6.3	Uønskede medisinske hendelser	57
3.6.4	Livskvalitet	59
3.7	Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell.....	63
3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	63
3.7.2	Andre relevante legemiddelkostnader	64
3.7.3	Administrasjonskostnader	66
3.7.4	Kostnader ved uønskede hendelser	67
3.7.5	Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell.....	67
3.7.6	Indirekte kostnader	69
4	ANALYSERESULTATER	70
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	70
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	70
4.1.2	DMP sin hovedanalyse	70
4.1.3	Analyser av usikkerhet.....	72
4.2	DMP sin vurdering av analyseresultater	76
4.3	Alvorlighetsgrad og prognosetap	76
5	BUDSJETTBEREGNINGER	78
5.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Takhzyro ved HAE i Norge	78
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	79
5.3	Budsjettkonsekvenser	79
REFERANSER	81	

APPENDIKS 1: LITTERATURSØK FOR RELATIV EFFEKT	90
APPENDIKS 2: LITTERATURSØK FOR HRQOL-DATA	99
APPENDIKS 3: EVIDENSSYNTese	108
Nettverksmetaanalyse	108
MAIC (matching adjusted indirect comparison)	111
APPENDIKS 4: PASIENTKARAKTERISTIKA INTEGRATED	116
APPENDIKS 5: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	117
VEDLEGG X: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	120

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemidlet	22-11-2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-09-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	11-07-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	01-09-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	22-09-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	27-10-2023
Rapport ferdigstilt	25-06-2024
Total tid hos DMP ³	350 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	87 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁴	263 dager
Herunder ⁵ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	73 dager

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁵ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Lene Frøyen Sandvik	Haukeland universitetssykehus
Erik Waage Nielsen	Nordlandssykehuset Bodø

Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ane Funderud	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criteria
AUP	Apotekenes utsalgspris
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
HAE	Hereditært angioødem
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøs
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
Q2W	Hver 2. uke
Q4W	Hver 4. uke
RaR	Rate ratio
RHF	Regionalt helseforetak

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at lanadelumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Lanadelumab (Takhzyro)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Lanadelumab er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av arvelig angioødem (HAE) hos pasienter som er 2 år eller eldre. Ved tidspunkt for bestilling og innsendelse av dokumentasjon var indikasjonen begrenset til pasienter fra 12 år, og det er denne indikasjonen som er lagt til grunn for metodevurderingen.
Tidligere vurdering	Lanadelumab er tidligere vurdert til samme indikasjon (bestilling ID2018_093). Lanadelumab ble da sammenlignet med datidens standardbehandling, C1-hemmer, og ble besluttet å ikke innføres med begrunnelse i at det ikke forelå tilstrekkelig dokumentasjon på relativ effekt og at kostnaden var høyere enn for etablert behandling. Dette er en revurdering der lanadelumab skal sammenlignes med berotralstat, som er ny innført behandling og er rangert først som forebyggende behandling i HAE-anbudet.
Virkningsmekanisme	Lanadelumab er en kallikreinhemmer, og er et antistoff som blokkerer aktiviteten til plasma-kallikrein. Dette bidrar til å redusere mengden av bradykinin i blodløpet og dermed ødem (hevelse) og forebygger symptomer på HAE.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt startdose for voksne og ungdom fra 12 år er 300 mg hver 2. uke. Preparatomtalen angir at det kan vurderes å redusere dosen til 300 mg hver 4. uke hos pasienter som har vært stabile uten anfall, særlig hos pasienter som har lav vekt. Administreres som subkutan injeksjon. Langtidsbehandling.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 22. november 2018. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon ved bestillingstidspunktet. Ved bestillingstidspunktet og tidspunkt for innsendelse av

dokumentasjon omfattet indikasjonen kun pasienter fra 12 år. I ettertid er indikasjonen utvidet til pasienter fra 2 år, men i metodevurderingen er det pasienter fra 12 år som er vurdert.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2022_100: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Komparator skal være berotralstat. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk vurderer om arbeidet som nylig er gjort i Danmark kan legges til grunn i den norske metodevurderingen.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Pasienter med arvet angioødem (HAE) \geq 12 år med behov for rutinemessig forebygging av residiverende anfall, med minst ett alvorlig anfall per uke	3.3
Intervensjon	Lanadelumab	3.4
Komparator	Berotralstat Bestillingsteksten angir at komparator skal være berotralstat.	3.5
Utfallsmål	Antall HAE-anfall, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

Relativ effekt av lanadelumab sammenlignet med berotralstat er basert på en indirekte sammenligning av de placebokontrollerte studiene HELP-03 og APeX-2 som undersøkte effekten av henholdsvis lanadelumab og berotralstat.

1.1.3 Vurdering fra Medicinrådet i Danmark

I bestillingsteksten ([ID2022_100](#)) fra Nye Metoder står det: «Statens legemiddelverk vurderer om arbeidet som nylig er gjort i Danmark kan legges til grunn i den norske metodevurderingen». Vurderingen av Medicinrådet i Danmark ble gjort i forbindelse med innføring av berotralstat. Her ble berotralstat sammenlignet med lanadelumab, som i Danmark ble innført først av de to, i motsetning til i Norge hvor det per i dag kun er berotralstat som er innført.

I Danmark ble lanadelumab innført i januar 2020 til forebyggende behandling av HAE ([Anbefaling](#)) basert på en vurdering av at legemidlet hadde en sammenlignbar (klinisk) verdi og behandlingstkostnad som C1-hemmere (4). Også i Norge har man i en tidligere metodevurdering (bestilling [ID2018_093](#)) sammenlignet lanadelumab med C1-hemmere, men i denne vurderingen kunne man ikke kvantifisere relativ effekt (2). I motsetning til i Danmark har lanadelumab ikke blitt innført i Norge, med begrunnelse i utilstrekkelig dokumentasjon for relativ effekt og at kostnaden for lanadelumab var høyere enn kostnaden ved etablert behandling (dvs C1-hemmere per juni 2021). I både Danmark og Norge har man altså forsøkt å etablere relativ effekt av lanadelumab i forhold til C1-hemmere, men fått ulike beslutninger for lanadelumab fordi

den relative kostnaden av behandling med lanadelumab i forhold til C1-hemmere ikke var lik i landene. I Danmark er det vurdert at lanadelumab og C1-hemmere har en sammenlignbar behandlingskostnad, mens i Norge er det vurdert at behandlingskostnaden for lanadelumab er høyere enn behandlingskostnaden for C1-hemmere.

Etter at de ovennevnte vurderingene ble gjort har berotralstat blitt innført i både Danmark og Norge. I Danmark var lanadelumab innført på tidspunktet for metodevurderingen av berotralstat, og lanadelumab var komparator i den danske analysen av berotralstat (5). I Norge ble berotralstat innført på bakgrunn av en forenklet vurdering med henvisning til at Sykehusinnkjøp hadde et pågående arbeid med en offentlig anskaffelse for HAE ([ID2021_048](#)). Relativ effekt av berotralstat sammenlignet med C1-hemmere ble ikke vurdert i denne metodevurderingen(6).

Den danske vurderingen (5) ved innføring av berotralstat i mars 2022 konkluderer med at berotralstat ikke har like stor effekt på anfallsreduksjon som eksisterende forebyggende behandlinger, men at behandlingen kan være et alternativ for noen pasienter fordi den har en annen virkemekanisme og fordi den gis som tablett. Den danske anbefalingen gjelder pasienter med vesentlig redusert livskvalitet som har minimum fire månedlige anfall.

I Norge er berotralstat innført med et lignende startkriterium som i Danmark, pasientene skal ha minst ett alvorlig anfall per uke ved oppstart. I tillegg er det vilkår om at behandlingen skal evalueres etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med 50 %. Dette betyr at man anbefaler at norske pasienter i praksis bør bytte forebyggende behandling etter tre måneders bruk (eller senere) dersom de ikke har tilfredsstillende effekt av berotralstat. Per i dag er det først og fremst forebyggende behandling med C1-hemmere det er aktuelt å bytte til for pasienter som ikke har adekvat effekt av berotralstat.

Bruk av den danske metodevurderingen i DMPs analyse:

DMP har gjort egne analyser, men vurderer at det er relevant å se til den danske metodevurderingen av berotralstat, og vil presentere et sammendrag av denne i kapittel 2.4.

1.2 Arvet arveangioødem (HAE)

Arvet arveangioødem (HAE) er en sjelden genetisk sykdom som er karakterisert av gjentatte anfall av ødem (væskeansamling) i hud og slimhinner. Sykdommen skyldes arvede eller spontane mutasjoner i et gen som koder for proteinet C1-hemmer, som medfører C1-hemmer mangel (HAE type 1) eller dysfunksjon (HAE type 2). C1-hemmer er et viktig regulatorisk protein i komplementsystemet, og tap av normal aktivitet fører til overaktivitet i kallikrein-kinin-systemet og overproduksjon av mediatorer slik som bradykinin. Dette øker karpermeabilitet og resulterer i anfall av arveangioødem.

Anfall kan ramme ulike steder på kroppen som hud, magetarmkanalen og luftveier. Hudanfall rammer oftest hender, føtter, ansikt og genitalia, og innebærer ikke kløe. En medisinsk fagekspert forklarer at anfall med hevelser i hud kan være krevende for pasienten dersom hevelse i et ben eller i en arm vanskeliggjør gange eller bruk av hendene. HAE kan også gi hyppige og svært smertefulle hevelser i tarmen med risiko for påvirkning av sirkulatoriske forhold (blodtrykk og puls). Slike mageanfall kan vare i 3-7 dager og gi oppkast, kvalme, diaré og sengeleie, og kan resultere i sykehusinnleggelse eller kontakt med legevakt for å få intravenøs behandling og/eller avklare om magesmertene kan være forårsaket av annen alvorlig sykdom. Anfall med hevelser i svelg og hals kan føre til luftveisobstruksjon og være livstruende.

Sykdommen kan være svært forskjellig fra pasient til pasient med tanke på hyppighet og alvorlighet av anfall. Det kan også være variasjoner i sykdomsalvorlighet hos samme pasient i løpet av livet. Noen pasienter har flere behandlingskrevende anfall i måneden, mens andre kan ha påvist nedsatt konsentrasjon eller funksjon av C1-hemmer, 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. Et anfall kan vare fra flere timer til 1-5 døgn. I tiden mellom anfall er pasientene fullstendig symptomfrie (1).

Prevalensen av HAE er estimert til færre enn 0,5 av 10 000 i EU (7), som tilsier 275 pasienter i Norge. Det er ca. 150 pasienter som behandles for HAE i Norge, og av disse er 50-60 pasienter aktuelle for forebyggende behandling.

1.3 Forebyggende behandling av HAE i norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer eller andre relevante norske behandlingsretningslinjer for HAE. Ved behandling av HAE forholder man seg til RHF-anbud, ifølge de medisinske fagekspertene. I tillegg benyttes internasjonale retningslinjer som veiledning, hvorav *The international WAO/EAACI⁶ guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update* (8) er særlig relevant.

Foruten å unngå anfallstriggere, består behandling av HAE av akuttbehandling ved anfall, korttidsforebyggende behandling ved kjente triggere for anfall (f.eks. kirurgi) og langtidsforebyggende behandling for å redusere antall anfall.

WAO/EAACI-retningslinjen anbefaler at akuttbehandling vurderes ved alle HAE-anfall, og at alle anfall i øvre luftveier skal behandles. Den angir plasmaderivert C1-hemmer som førstevalg. I gjeldende [RHF-anbefaling for HAE](#) er både ikatibant (bradykinin B2-reseptor antagonist) subkutan og plasmaderivert C1-hemmer intravenøst nevnt som førstevalg ved akuttbehandling.

Det er langtidsforebyggende behandling som er relevant for denne metodevurderingen. Det gis i hovedsak dersom akuttbehandling alene ikke er tilstrekkelig, med mål om å oppnå sykdomskontroll og normalisere pasientens liv. Plasmaderivert C1-hemmer, berotralstat og lanadelumab er alle alternativer som anbefales som langtidsforebyggende behandling i WAO/EAACI-retningslinjene fra 2021. Retningslinjene oppsummerer at det per 2021 ikke var tilstrekkelig evidens til å (på gruppenivå) gjøre en sterkere anbefaling for noen av behandlingene framfor andre.

WAO/EAACI-retningslinjene angir ellers androgener (f.eks. danazol), som ble brukt en del tidligere, kun gis som andrelinjebehandling. Dette er avregistrert som legemiddel i Norge, og brukes i praksis ikke lenger ifølge de medisinske fagekspertene.

Plasmaderiverte C1-hemmere med godkjent indikasjon til forebyggende behandling i Norge er Cinryze (gis intravenøst) og subkutan Berinert. Subkutan Berinert er imidlertid besluttet ikke innført ([ID2019_020](#)). I klinisk praksis brukes også intravenøs Berinert som forebyggende behandling.

I RHF-anbefalingen gjeldende fra 1. februar 2024 er Orladeyo kapsler (berotralstat) 1. valg, intravenøs Cinryze 2. valg og intravenøs Berinert 3. valg til forebyggende behandling.

Berotralstat ble innført i 2021 med behandlingsvilkår (Nye Metoder [ID2021_048](#)):

⁶ World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology

- *Pasienten må ha minst ett alvorlig anfall per uke ved oppstart.*
- *Behandlingen evalueres etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med 50 %.*

De medisinske fagekspertene forklarer at man ved oppstart av langtidsforebyggende behandling gjør en nøye kartlegging av anfallsfrekvens og hvordan sykdommen påvirker hverdagslivet. Det er ikke noen etablert definisjon av alvorlig anfall som brukes i norsk klinisk praksis. Luftveisanfall regnes alltid som alvorlige. Anfall i mage-tarm er smertefulle og regnes som alvorlige, det gjør også kraftige og langvarige hudanfall. For eksempel vil hudanfall som krever 3 sprøyter ikatibant bli kategorisert som alvorlige. Det at en pasient er villig til å gjøre intravenøs selvadministrasjon indikerer også at pasienten har alvorlige anfall.

Behandling med berotralstat avsluttes ved utilstrekkelig effekt i henhold til vilkåret. Noen avslutter også behandling på grunn av bivirkninger, for eksempel på grunn av gastrointestinale bivirkninger som er relativt vanlig ved berotralstat-behandling, ifølge medisinske fagekspertene.

Før berotralstat ble innført i 2021 brukte en del pasienter i Norge intravenøs C1-hemmer (egenadministrert) forebyggende 2 ganger ukentlig ifølge medisinske fagekspertene. De aller fleste av disse pasientene har nå forsøkt berotralstat, og mange har god effekt. Noen fortsetter med berotralstat fordi det er en enkel behandling (kapsler), selv om de ikke opplever like god effekt som med C1-hemmer. Noen som trenger forebyggende behandling og som starter med berotralstat har ikke effekt av denne, og går tilbake til C1-hemmer i stedet, enten som forebyggende behandling 2 ganger i uka, eller som akuttbehandling ved behov. Noen avslutter berotralstat og fortsetter med ikatibant subkutan injeksjon fordi de ikke ønsker/mestrer selvadministrert intravenøs behandling.

Mange pasienter oppnår imidlertid betydelig redusert anfallsfrekvens eller svakere anfall med dagens behandling og noen også anfallsfrihet. Ifølge medisinske fagekspertene er det imidlertid behov for legemidler med bedre effekt og å ha flere forebyggende behandlinger å velge mellom for tilpasning til individuelle behov.

1.4 Forventet plassering av lanadelumab i behandlingsalgoritmen

Lanadelumab er i likhet med berotralstat en kallikreinhemmer. Lanadelumab er imidlertid et antistoff, som må administreres subkutan, mens berotralstat tas oralt (kapsler). Kapsler kan være en stor fordel for pasienten, men må tas daglig, mens lanadelumab administreres hver 2. uke eller sjeldnere. Subkutan injeksjon av lanadelumab kan etter opplæring i de aller fleste tilfeller administreres av pasienten selv hjemme. Dersom lanadelumab innføres, vil den også kunne være et alternativ til forebyggende behandling med C1-hemmer, og medføre at pasienter får tilgang til flere alternative behandlinger som ikke innebærer intravenøs administrasjon.

Det er ifølge medisinske fagekspertene ønskelig å ta i bruk lanadelumab. Plasseringen i behandlingsalgoritmen i forhold til berotralstat og C1-hemmere vil avhenge av eventuelle føringer som følger av RHF-anbefalingen for HAE og eventuelle vilkår som settes i forbindelse med innføring av lanadelumab. De medisinske fagekspertene mener det er fornuftig at bruken begrenses ved hjelp av vilkår for slike kostbare legemidler.

Hvis lanadelumab innføres med samme behandlingvilkår som berotralstat, kan det fortsatt hende at aktuell populasjon er større enn populasjonen som behandles med berotralstat i dag hvis flere opplever en effekt som oppfyller vilkårene (> 50 % reduksjon i anfall).

Plassering i behandlingsalgoritmen avhenger på sikt også av eventuelle andre legemidler som vil innføres. Nylig ble det sendt inn søknad til EMA om markedsføringstillatelse for garadacimab, som også er en langtidsforebyggende behandling av HAE med subkutan administrasjon. Garadacimab er et antistoff mot faktor XIIa, som hemmer starten av kallikrein-kinin-kaskaden.

DMP sin konklusjon om komparator

Berotrastat er dagens førstevalg som langtidsforebyggende behandling og dermed relevant komparator for metodevurderingen. Dette er i henhold til presisering i bestillingsteksten: «*Komparator skal være berotrastat*».

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Takeda har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere relevant dokumentasjon. Litteratursøket ble først gjennomført i 2017, og oppdatert i 2018 og 2023. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Litteratursøket er nærmere beskrevet i Appendiks 1: Litteratursøk for relativ effekt.

DMP sin konklusjon om innsendt litteratursøk

DMP vurderer at litteratursøket er tilstrekkelig for å identifisere relevant dokumentasjon på effekt av lanadelumab ved relevant indikasjon. Se Appendiks 1 for vurdering av litteratursøk.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

HELP-03 (Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis-03) (9)	
Studie ID	NCT02586805
Design	Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, parallellgruppe fase III-studie
Studielokasjon	Global (Europa, Canada, USA, Jordan, Puerto Rico)
Populasjon	Pasienter fra 12 år med HAE type I eller II med minst ett utprøverbekreftet anfall per 4 uker (i run-in-periode). Etter 3 anfall i run-in-perioden kunne pasientene gå videre til inklusjon før det var gått 4 uker. Ved fravær av anfall i run-in-perioden kunne de få forlenget perioden med 4 uker og kunne da inkluderes i studien dersom de fikk minst 2 anfall. Randomiseringen var stratifisert etter antall anfall i run-in-perioden på 4 uker: 1 til < 2, 2 til < 3 eller minst 3 n = 125
Intervensjon	Lanadelumab 300 mg hver 2. uke (n = 27) Lanadelumab 300 mg hver 4. uke (n = 29) Lanadelumab 150 mg hver 4. uke (n = 28) Subkutan injeksjon
Komparator	Placebo (n = 41) Subkutan injeksjon
Primært endepunkt	Antall utprøverbekreftede anfall (inngår i den helseøkonomiske modellen)
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> • Antall utprøverbekreftede anfall som krevde akuttbehandling • Antall utprøverbekreftede moderate/alvorlige anfall per 4 uker. Alvorlighetsgrad ifølge HAARP (HAE attack assessment and reporting procedures). Moderate = mild til moderat aktivitetsbegrensning, alvorlig = betydelig aktivitetsbegrensning. • Antall utprøverbekreftede anfall etter dag 14 <p>Disse endepunktene inngår ikke i den helseøkonomiske modellen.</p>

Observasjonstid	26 uker
Studieperiode	Studien ble startet i mars 2016 avsluttet i april 2017.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie
HELP OLE (10)	
Studie ID	NCT02741596
Design	Åpen, ukontrollert fase III forlengelsesstudie.
Studielokasjon	Global (Europa, Canada, USA, Jordan, Puerto Rico)
Populasjon	Pasienter fra 12 år med HAE type I eller II med minimum 1 anfall per 12 uker ved baseline n = 212 (109 roll-over-pasienter fra HELP-03, og 103 nye pasienter)
Intervensjon	Lanadelumab 300 mg hver 2. uke Roll-over-pasienter fikk 2. dose først etter første HAE-anfall etter 1. dose («dose-and-wait-periode»), og deretter ny dose hver 2. uke.
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Antall pasienter med TEAE (Treatment-emergent Adverse Events)
Viktige sekundære endepunkter	Antall utprøverbekreftede HAE-anfall
Observasjonstid	Gjennomsnittlig 30 måneder. Studien ble startet i mai 2016 avsluttet i oktober 2019.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie
INTEGRATED (11)	
Studie ID	NCT04861090
Design	En observasjons- og kohortstudie i flere land utført via retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler
Studielokasjon	Tyskland, Frankrike, Østerrike og Hellas
Populasjon	Voksne eller ungdom ≥ 12 år med HAE type I eller type II som startet langtidsforebyggende behandling med lanadelumab i en rutinemessig klinisk setting. <p>██████████</p> <p>I løpet av de 12 månedene før oppstart av lanadelumab hadde pasientene ██████████ i gjennomsnitt ██████████ per måned. I denne perioden var ██████████ av pasientene på forebyggende behandling.</p>

Intervensjon	Lanadelumab 300 mg, ulike doseringsintervall
Komparator	NA
Primære endepunkter	<ul style="list-style-type: none">• Anfallsfrihet• Betydning av økning av doseringsintervallet på anfallsfrihet
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none">• Betydning av å øke doseringsintervallet på forekomst av spesifikke anfall• Effekt av lanadelumab sammenlignet med tidligere behandling• Identifisere karakteristika ved pasienter som får økt doseringsintervallet og hovedårsaker til nedtitrering
Observasjonstid	
Datakutt	30. juni 2022 (Tyskland), 30. mai 2022 (andre land)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei

DMP sin vurdering

Studien HELP-03 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av lanadelumab, og er en randomisert fase III-studie vurdert av EMA. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3.

Komparator i studien (placebo) er ikke relevant for denne metodevurderingen, hvor komparator er berotralstat. Det ble ikke identifisert andre direkte sammenlignende studier mot relevant komparator (berotralstat 150 mg). En evidenssyntese var derfor nødvendig for å etablere relativ effekt. Se kapittel 2.3.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt mellom berotralstat og lanadelumab

Evidenssyntesen er basert på litteratursøk beskrevet i Appendiks 1: Litteratursøk for relativ effekt (det oppdaterte litteratursøket i 2023) med følgende PICO:

Populasjon: pasienter med HAE type I og type II fra 12 år

Intervensjon: lanadelumab

Komparator: berotralstat

Utfallsmål: alle effekt- og sikkerhetsutfallsmål

Relevante studier for komparator som ble identifisert i litteratursøket er presentert i Tabell 4.

Tabell 4 Oversikt over innsendte relevant studier av komparator

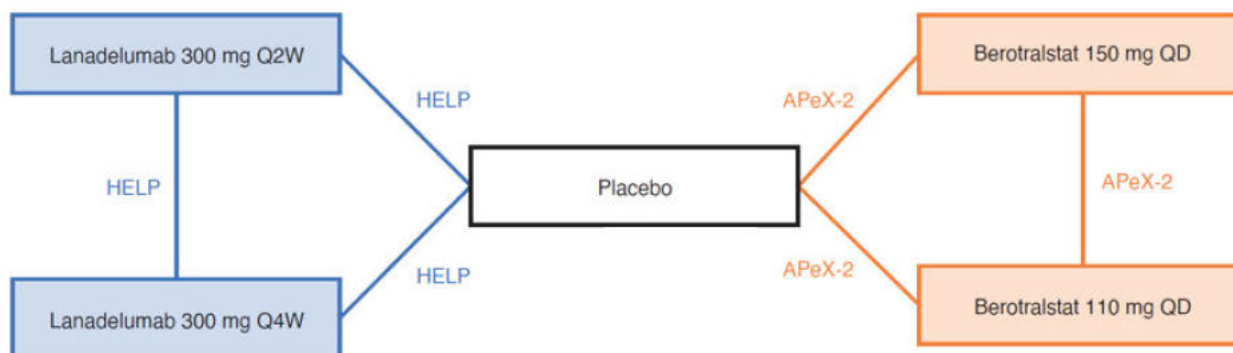
APeX-2 del 1 (12)	
Studie ID	NCT03485911 (del 1)
Design	Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, parallellgruppe fase III-studie
Studielokasjon	Global (Europa, Canada, USA)
Populasjon	Pasienter fra 12 år over 40 kg med HAE type I eller II med minst to utprøverbekreftede anfall i de første 56 dagene av en prospektiv run-in-periode. Randomiseringen var stratifisert etter baseline anfallsfrekvens (> 2 vs < 2 anfall per måned) n = 121
Intervensjon	Berotalstat 110 mg en gang daglig (n = 41) Berotalstat 150 mg en gang daglig (n = 40) Kapsler
Komparator	Placebo (n = 39) Kapsler
Primært endepunkt	Antall utprøverbekreftede anfall
Viktige sekundære endepunkter	Sikkerhet Antall dager med HAE-symptomer Antall utprøverbekreftede anfall fra dag 8
Observasjonstid	24 uker
Studieperiode	Studien ble startet i februar 2018 avsluttet i april 2022.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ligger til grunn for berotalstat sin MT. Merk at det kun er berotalstat 150 mg som er omfattet av MT.
APeX-2 del 2 (13)	
Studie ID	NCT03485911 (del 2)
Design	Randomisert, dobbelblindet, ukontrollert fase III-studie
Studielokasjon	Se del 1
Populasjon	Se del 1
Intervensjon	Berotalstat 110 mg en gang daglig (n = 54) Berotalstat 150 mg en gang daglig (n = 54) Kapsler Pasienter i placeboarmen i del 1 ble re-randomisert til 110 eller 150 mg berotalstat

Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Langtidssikkerhet
Viktige sekundære endepunkter	Langtidseffekt Livskvalitet og sykdomsaktivitet
Observasjonstid	Part 2: 24 uker (uke 24-48 av APeX-studien) Part 3: 48 – 144 uker
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ligger til grunn for berotralstat sin MT. Merk at det kun er berotralstat 150 mg som er omfattet av MT.

Basert på dette ble to indirekte sammenligninger levert:

- En nettverksmetaanalyse som inkluderer HELP-03 og APeX-2
- En MAIC (*matching adjusted indirect comparison*)-analyse av effekt og sikkerhet over lengre tid basert på de åpne forlengelsesstudiene av HELP-03 og APeX-2 (HELP OLE og APeX-2 del II).

Figur 1 viser nettverket for nettverksmetaanalysen basert på HELP-03 og APeX-2. Analysene basert på nettverket ble utført ved hjelp av en *frequentist weighted regression*-basert metode, med *random-effects*-modeller for heterogenitet. NMAen, samt MAIC-analysene, er nærmere beskrevet i Appendiks 3: Evidenssyntese.



Figur 1 Nettverket for NMA basert på HELP-03 og APeX-2

Anfallsfrekvens (utprøverbekreftet) var primærendepunktet i HELP-03- og APeX-2-studiene. I NMAen ble primærendepunktet, og i tillegg et eksplorativt endepunkt inkludert, 90 % reduksjon i anfall vs. innkjøringsperioden (HELP-03) og baseline (APeX-2).

Kun 150 mg-dosen av berotralstat har MT og informerer relativ effekt i den helseøkonomiske modellen.

DMP sin vurdering

Nettverksmetaanalyse

DMP vurderer at relevante studier for intervensjon og komparator har blitt identifisert og inkludert i nettverksmetaanalysen.

I appendiks 3 Evidenssyntese er studiedesign, inklusjons- og eksklusjonskriterier samt baselinekarakteristika vurdert. Sammenlignbarhet av pasientpopulasjonene er også vurdert i kapittel 3.3. Vurderingen støtter antakelsen om *exchangeability* og sammenliknbarhet for nettverksmetaanalysen. DMP vurderer derfor at evidenssyntesens antagelser er tilstrekkelig belyst, og at nettverksmetaanalysen kan utgjøre grunnlag for å beregne relativ effekt av lanadelumab sammenlignet med berotralstat. Videre vurdering av PICO og usikkerhet i analysene belyses i kapittel 3.

MAIC-analyse

I appendiks 3: Evidenssyntese beskrives den innsendte MAIC-analysen. DMP anser at resultatene ikke er tilstrekkelig pålitelige til å brukes i den helseøkonomiske analysen. Forlengelsesstudiene HELP-OLE og del 2 av APeX-2, som MAIC-analysene er basert på inkluderer ikke komparatorarmer, noe som gir risiko for skjevhet både i gjennomføring av studien (f.eks. seleksjonsskjevhet i HELP-OLE) og ved vurdering av endepunkter. Videre er utvalget av de fire valgte variablene for matching i analysene ikke godt nok begrunnet. Forlengelsesstudien av lanadelumab (HELP-OLE) inkluderer heller ikke dosereduksjon, slik det forventes i klinisk praksis.

2.4 Medicinrådets vurdering av relativ effekt mellom berotralstat og lanadelumab

I den danske NMAen av relativ effekt mellom lanadelumab (komparator) og berotralstat (intervensjon) ble det presentert fire effektmål som var ansett som relevante for å belyse relativ effekt (5). For effektmålene anfallsfrihet, helserelatert livskvalitet og bivirkninger kunne man ikke oppsummere noen forskjeller i absolutte eller relative tall. For endepunktet anfallsfrekvens var det vist at den nye behandlingen, dvs. berotralstat, hadde en dårligere effekt (negativ merværdi) sammenlignet med lanadelumab, som var etablert behandling i Danmark da analysen ble gjennomført, se Tabell 5. Rate ratio (RaR) for anfallsfrekvens var 4,18 for berotralstat vs. lanadelumab og forskjell i anfallsfrekvens var 41,4 % til fordel for lanadelumab. Dette er omtrent det samme anslaget som DMP bruker i egen analyse, se kapittel 3.6.2.1.

Tabell 5 Resultater fra sammenligning av APeX-2, APeX-J og HELP-03 (tabell 3 i Medicinrådet sin rapport (5))

Effektmål	Måleenhet (MKRF)	Viktighet	Forskell i absolutte tal		Forskell i relative tal		Aggregeret verdi for effektmålet
			Forskell [95 % CI]	Foreløpig verdi	Forskell [95 % CI]	Foreløpig verdi	
Anfallsfrihet	Andel af patienter, som oplever en 100 % reduktion i anfaldsfrekvens (anfaldsfrihed) fra baseline (10 %-point)	Kritisk		Kan ikke kategoriseres		Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring fra baseline målt med Angioedema Quality of life Questionnaire (AE-QoL) (6 point)	Kritisk	MD: -9,13 [-22,92; 4,66]	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, som oplever en forbedring på 6 point fra baseline (Anvendes til bestemmelse af den relative effektforskel. Der er derfor ikke fastsat en MKRF)					Kan ikke kategoriseres	
Anfallsfrekvens	Gennemsnitlig procentvis reduktion i antallet af HAE-anfald pr. måned (15 %-point)	Vigtig	Δ% RaR: -41,4 %-point [-94,2; -14,6]	Negativ merværdi	RaR: 4,18 [2,12; 8,25]	Negativ merværdi	Negativ merværdi
	Gennemgang af sværhedsgraden af de tilbageværende anfald (gennembruds-anfald) ved de to behandlinger ¹						
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger (10 %-point)	Vigtig	ARR: -0,1 %-point [-1,7; 61,0]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,94 [0,03; 35,17]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofil						
Konklusjon							
Samlet kategori for lægemidlets verdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

ARR = absolut risk reduktion, CI = konfidensinterval, MD = mean difference, RaR = rate ratio, RR = relativ risiko, Δ% RaR = forskell i procentvis rate reduktion.

I den danske analysen sammenlignes resultater fra studiene APeX-2, APeX-J (berotralstat, 24 ukers oppfølging) og HELP-03 (lanadelumab, 26 ukers oppfølging). Medicinrådet har anvendt GRADE i sin vurdering av forelagte data, og vurdert at evidensgrunnet har «meget lav» kvalitet. Dette betyr at det er usikkerhet knyttet til estimatene for relativ effekt. Medicinrådet har i sin analyse vurdert data med relativ kort oppfølgingstid, og skriver i sin rapport at nye studier trolig kan endre analysens konklusjon. Medicinrådet så også på resultater fra oppfølgingsstudiene i studieprogrammene til berotralstat og lanadelumab, opp til uke 96 for berotralstat og 33 måneder for lanadelumab. I likhet med DMP sin vurdering er forlengelsesstudien heller ikke i den danske analysen inkludert i den indirekte sammenligningen, resultater fra disse studiene beskrives bare tekstlig. I praksis har DMP derfor vurdert de samme studiene med samme oppfølgingstid i sin indirekte sammenligning som Medicinrådet har vurdert, bortsett fra at APeX-J studien (med kun japanske pasienter) som var inkludert i den danske analysen, er utelatt fra NMAen DMP har vurdert.

Medicinrådet oppsummerer at på tross av at man i rapporten skriver at man ikke kan «kategorisere» den kliniske verdien av berotralstat sammenlignet med lanadelumab, vurderes det samlet at berotralstat er mindre effektivt for å forebygge anfall enn lanadelumab.

Medicinrådet beskriver også at det sees en mindre forbedring i helserelatert livskvalitet, at ikke alle pasienter har adekvat effekt med C1-hemmer eller lanadelumab og at det er nyttig med et peroralt behandlingsalternativ.

3 Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av lanadelumab, har Takeda levert en kostnad-per-QALY analyse hvor lanadelumab sammenlignes med berotralstat for behandling av pasienter over 12 år med HAE type I eller II som har tilbakevendende anfall. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av HAE.

3.2 Helseøkonomisk modell

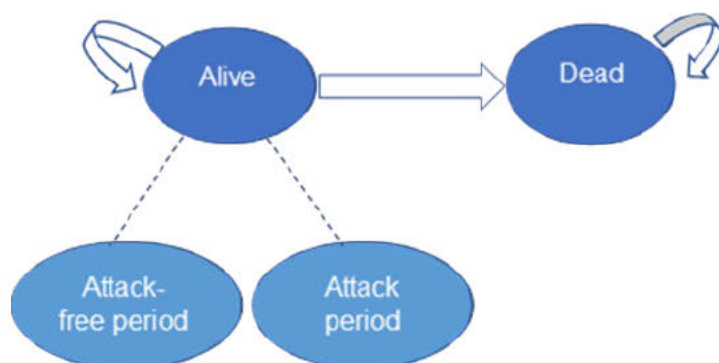
Den innsendte helseøkonomiske analysen er en kohortnivå-modell. Modellen består av to helsetilstander; «levende med HAE» eller «død», som en absorberende tilstand (se Figur 2).

Innenfor «levende med HAE»-tilstanden ble gjennomsnittlig antall anfall som pasientene på lanadelumab opplevde estimert i hver modellsyklus ved å bruke koeffisientene til en Poisson-regresjonsanalyse utført ved hjelp av studiedata fra HELP-03 (se kapittel 3.6). For å modellere antall anfall i komparatorarmen, appliseres en rate ratio (RaR) i forhold til lanadelumab på 4,348 for berotralstat og RaR på 3,704 for C1-hemmer som etterfølgende behandling (se kapittel 3.6.2.1).

Antatt gjennomsnittlig varighet av et anfall på 1,11 dager, basert på HELP-03-studien, ble deretter brukt til å estimere tiden pasientene opplevde anfall eller var anfallsfrie innenfor hver modellsyklus. Modellen er sensitiv for denne antagelsen (kapittel 4.1.3). Modellen beregner gjennomsnittlig antall anfall per arm og bruker en gjennomsnittlig nyttevekt under anfall (kapittel 3.6.4).

Den observerte reduksjonen i frekvensen av anfall var forventet å redusere behovet og kostnadene for akutte behandlinger og forbedre livskvalitet (HRQoL).

Det er begrenset med sykdomsspesifikke dødelighetsdata. Basert på diskusjoner med britiske kliniske fageksperter, ble dødelighetsrater tilsvarende den generelle befolkningen ansett som et rimelig grunnscenario. Takeda brukte generell befolkningsdødelighet basert på norske livstabeller fra 2022.



Figur 2 Den helseøkonomiske modellens struktur

Tabell 6. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Kohortnivå-modell
Halvsykluskorrigerings	Nei
Sykluslengde	28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstidshorisont (59 år, basert på gjennomsnittsalder på 41 år ved modellinngangen), forutsatt en forventet levetid på opptil 100 år.

DMP sin vurdering

Den økonomiske modellen er relativt enkel da den kun inkluderer to tilstander; levende og død. Den levende helsetilstanden ble delt inn i en anfallsfri periode og en anfallsperiode. Dette anses likevel som tilstrekkelig for å fange opp effekten av anfall på kostnader og nyttevekter. Modellen er generelt fleksibel og transparent, da den gir mulighet for modifikasjon av alle viktige inputverdier. DMP har tidligere (2012) ansett en lignende modell som relevant for å fastslå kostnadseffektivitet av Cinryze som forebyggende behandling ved HAE (14).

DMP stilte imidlertid spørsmål ved påliteligheten av opprinnelig innsendt modell, da den ikke helt fjernet behandlingseffekten da dette ble testet, i tillegg til at det var flere månedlige anfall i komparatorarmene enn placebo. Takeda har sendt inn en oppdatert modell hvor dette er rettet opp.

Tidshorisonten på 59 år anses som lang nok til å fange innvirkningen av lanadelumab på denne kroniske sykdommen.

Analyseperspektivet i Takeda sin grunnanalyse har et helsetjenesteperspektiv uten inklusjon av transportkostnader og tidsbruk for pasient/omsorgsperson. DMP godtar denne tilnærmingen siden inkludering av indirekte kostnader har liten innvirkning på resultatet. Dessuten er det rimelig at tidsbruken for bruk av helsetjenester er omtrent den samme uavhengig av hvilken behandling pasientene mottar siden behandlingen tas hjemme.

DMP sin konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen analyserer effekten av anfall tilstrekkelig, og er egnet til å belyse kostnadseffektiviteten av lanadelumab til behandling av pasienter med HAE.

Et helsetjenesteperspektiv hvor transportkostnader og tidsbruk for pasienten/omsorgsperson er ekskludert, aksepteres. Sykluslengde på 28 dager er egnet for å fange opp effekter og nytte ved sykdommen. Ingen halvsykluskorrigerings er akseptabelt siden syklusene er relativt korte. En tidshorisont på 59 år er rimelig.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I nettverksmetaanalysen som benyttes til å beregne relativ effekt inngår studiene HELP-03 og APeX-2. Pasientkarakteristika for studiepasientene i HELP-03 er vist i Tabell 7, og en sammenstilling av pasientkarakteristika for studiepasientene i både HELP-03 og APeX-2 er vist i Tabell 8.

Tabell 7 Pasientkarakteristika for studiepasientene i HELP-03 (Tabell 1 fra (9))

Characteristics	No. (%) of Patients			
	Lanadelumab			Placebo (n = 41)
	Every 4 Weeks		300 mg Every 2 Weeks (n = 27)	
	150 mg (n = 28)	300 mg (n = 29)		
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)
≥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 ^b				
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) ^c	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 ^d	9 (32.1)	18 (62.1)	11 (40.7)	22 (53.7)
Oral therapy ^e	2 (7.1)	1 (3.4)	0	1 (2.4)
Combination therapy ^f	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 ^g	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 ^{h,i}				
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)
≥3	15 (53.6)	15 (51.7)	14 (51.9)	21 (51.2)

Abbreviations: BMI, body mass index; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

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

^b Race/ethnicity data were self-reported by patients using fixed categories and collected by qualified staff at each site per US Food and Drug Administration regulations for sponsors of New Drug Applications.

^c Body mass index was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^d Includes patients who used only plasma-derived C1 inhibitor.

^e Includes patients who used only oral therapy, which includes androgens and antifibrinolytics.

^f Patients using both C1 inhibitor and oral therapy for long-term prophylaxis.

^g Month was defined as 28 days.

^h The length of the run-in period was 4 weeks. Patients who experienced 3 or more investigator-confirmed attacks before the end of the 4 weeks may have exited the run-in period early and proceeded to enrollment and randomization. Patients without 1 or more investigator-confirmed attack after 4 weeks of run-in may have extended their run-in for another 4 weeks, during which time they needed to have 2 or more investigator-confirmed attacks to proceed to enrollment and randomization. eTable 3 in Supplement 2 summarizes the duration of run-in for patients in each treatment group. Attack rates were normalized to the number of attacks over 4 weeks. Because patients may have had their run-in period shortened or extended, noninteger values were possible.

ⁱ eTable 4 in Supplement 2 provides a more specific breakdown of the number of patients by run-in attack rate category.

Tabell 8 Sammenstilling av pasientkarakteristika for HELP-03 og APeX-2

Study arm	HELP			APeX-2 part-1		
	Lanadelumab 300 mg Q2W (n = 27)	Lanadelumab 300 mg Q4W (n = 29)	Placebo (n = 41)	Berotrastat 150 mg QD (n = 40)	Berotrastat 110 mg QD (n = 41)	Placebo (n = 40)
Mean (SD) age, years	40.3 (13.3)	39.5 (12.8)	40.1 (16.8)	40.0 (14.0)	40.4 (17.5)	44.5 (14.1)
Mean (SD) body weight, kg	90.6 (25.2)	78.5 (16.6)	76.3 (22.7)	87.6 (20.4)	78.8 (21.5)	84.9 (21.4)
Mean (SD) BMI, kg/m ²	31.0 (7.8)	28.1 (5.1)	27.5 (7.7)	30.4 (6.7)	27.5 (7.3)	29.3 (6.8)
Female, n (%)	15 (55.6)	19 (65.5)	34 (82.9)	23 (57.5)	30 (73.2)	27 (67.5)
White, n (%)	26 (96.3)	23 (79.3)	39 (95.1)	38 (95.0)	38 (92.7)	37 (92.5)
HAE Type I, n (%)	23 (85.2)	27 (93.1)	38 (92.7)	NR	NR	NR
HAE Type II, n (%)	4 (14.8)	2 (6.9)	3 (7.3)	NR	NR	NR
Mean (SD) run-in/baseline attack rate, attacks/month	3.5 (2.3)	3.7 (2.5)	4.0 (3.3)	3.1 (1.6)	3.0 (1.4)	2.9 (1.1)
Prior use of prophylaxis, n (%)	14 (51.9)	20 (69.0)	24 (58.5)	30 (75.0)	32 (78.0)	29 (72.5)

Gjennomsnittsalderen til pasientene var rundt 40 år i begge studiene. Det var litt flere kvinner enn menn i begge studiene, og de aller fleste var av kaukasiske avstamning.

Krav til baseline anfallsfrekvens var tilsvarende i de to studiene (dvs. minst 1/28 dager og 2/56 dager for hhv. HELP-03 og APeX-2). Pasientene i HELP-03 hadde likevel litt flere anfall ved baseline, i gjennomsnitt 3,5-4/måned, mens pasientene i APeX-2 i gjennomsnitt hadde rundt 3/måned. I HELP-03 var det i tillegg en liten ubalanse i baseline anfallsfrekvens mellom armene, selv om randomiseringen i studien var stratifisert etter antall anfall ved baseline (1 til < 2, 2 til < 3 eller minst 3 anfall / 28 dager). Gjennomsnittlig anfallsfrekvens i run-in-perioden var 4,0 for placebo, og hhv. 3,5, 3,7 og 3,2 for 300 mg hver 2. uke, 300 mg hver 4. uke og 150 mg hver 4. uke. Gruppen med > 3 anfall kan inkludere pasienter med et betydelig antall anfall, som kan bidra til denne skjevheten og til store konfidensintervaller.

INTEGRATED

Takeda har også sendt inn pasientkarakteristika fra observasjonsstudien INTEGRATED gjort hos pasienter behandlet med lanadelumab i klinisk praksis i Tyskland, Frankrike, Østerrike og Hellas. Denne studien utgjør dokumentasjon for antakelser om dosejusteringer i den helseøkonomiske modellen (se Appendiks 4). Gjennomsnittsalder til pasientene i INTEGRATED var [redacted] år, og kvinner utgjorde [redacted].

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i HELP-03 og data fra Reseptregisteret. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 8.

Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	41 år	HELP-03
Andel kvinner (%)	70 %	HELP-03
Kroppsvekt (kg)	75 kg	Estimat for beregning av kroppsvekt basert på data for antatt forebyggende behandling fra Reseptregisteret

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Pasienter som får langtidsforebyggende behandling med berotralstat i klinisk praksis i dag er pasienter med minst 1 alvorlig anfall per uke, i henhold til vilkår for berotralstat. Behandlingen avsluttes dersom en anfallsreduksjon på 50 % ikke er oppnådd tre måneder etter oppstart av profylaktisk behandling.

Median alder for oppstart av langtidsforebyggende behandling på Haukeland (Vestland fylke) er 37 år ifølge en av de medisinske fagekspertene. Noen få behandles helt fra de er barn, og behandlingen kan fortsette livet ut, og sykdommen, og dermed behandlingsbehovet, kan variere mye i løpet av livet. Ifølge innsendt dokumentasjon er gjennomsnittsalderen til alle pasienter som bruker et legemiddel mot HAE (ATC B06AC, inkluderer legemidler både til akutt og forebyggende behandling) i Norge 40-43 år, basert på data fra Reseptregisteret fra 2020. Basert på de samme dataene er det også en liten overvekt av kvinner blant norske pasienter som behandles for HAE (57 %).

3.3.4 DMP sin vurdering

De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med vurderer at studiepopulasjonen i HELP-03 generelt er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Median alder for pasientene som starter langtidsforebyggende behandling på Haukeland er 37 år. Det er dermed mulig at pasientene i norsk klinisk praksis er noe yngre enn studiepasientene i HELP-03 som i gjennomsnitt var ca. 41 år. Denne forskjellen

antas å ha liten betydning for effekt og resultatene i modellen siden det ikke er forskjeller i mortalitet mellom armene.

De medisinske fagekspertene påpekte videre at det er en forskjell i anfallsfrekvens ved baseline mellom studiepasientene og aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Kun halvparten av studiepasientene i HELP-03 hadde minst 3 anfall i løpet av den 4 uker lange run-in-perioden før behandling. Etter dagens behandlingsvilkår for berotralstat kreves minst 1 alvorlig anfall per uke før oppstart, som tilsvarer minst 4 alvorlige anfall i løpet av 4 uker. Dvs. at mindre enn halve studiepopulasjonen har mange nok anfall til å oppfylle de norske vilkårene. Resultater fra undergruppeanalyser fra HELP-03 tyder imidlertid på at baseline anfallsfrekvens ikke har mye å si for relativ reduksjon i anfallsfrekvens (også diskutert i kapittel 3.6.2.1), slik at forskjellen trolig vil ha liten betydning for overførbarheten av effektresultater til den norske populasjonen. Om høyere anfallsfrekvens, og evt. medførende mer alvorlige anfall, har betydning for andel pasienter som vil få redusert doseringsintervall, er ikke mulig å vurdere basert på HELP-03, hvor det ble gitt fast dosering lanadelumab i hver behandlingsarm.

Videre har DMP vurdert at pasientpopulasjonene i HELP-03 og APeX-2 er sammenlignbare. Alder, vekt, BMI, kjønn, etnisitet og tidligere forebyggende behandling er sammenlignbart mellom de to studiene. Anfallsfrekvens ved baseline er imidlertid noe lavere hos pasientene i APeX-2 (gjennomsnittlig rundt 3) enn i HELP-03 (gjennomsnittlig 3,5-4). Dette vil trolig ha liten betydning, da forskjellen er liten og har liten betydning for relativ reduksjon i anfallsfrekvens som nevnt i avsnittet over. Det er også en ubalanse i baseline anfallsfrekvens mellom armene i HELP-03 (gjennomsnittlig 4 i placeboarmen og 3,2, 3,5 og 3,7 i de andre armene), men dette er det justert for i Poisson-modellen ved utregning av primærendepunktet, hvor baseline anfallsfrekvens er inkludert som kovariat.

INTEGRATED

Tidligere behandling var ulik i de fire landene studien var utført. Behandling, dosejustering og andre forhold rundt håndtering av HAE-pasienter i helsetjenesten kan være ulik fra land til land, noe som kan ha betydning for overførbarhet av resultatene til norske pasienter. Studien er imidlertid utført relativt nylig (2022) og i en europeisk populasjon. DMP vurderer samlet at studien er tilstrekkelig representativ for norske pasienter som grunnlag for å støtte antakelser om doseintervaller.

DMP sin konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn de samme antakelsene for pasientpopulasjonen som Takeda.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 10. Karakteristikk ved lanadelumab (Kilder: innsendt dokumentasjon, preparatomtale, medisinske fagekspert)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	300 mg hver 2. uke eller 300 mg hver 4. uke eller	300 mg hver 2. uke, med dosereduksjon til 300 mg hver 4. uke for 44 % av pasientene fra	Preparatomtalen anbefaler 300 mg hver 2. uke, og angir at hos pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall, kan

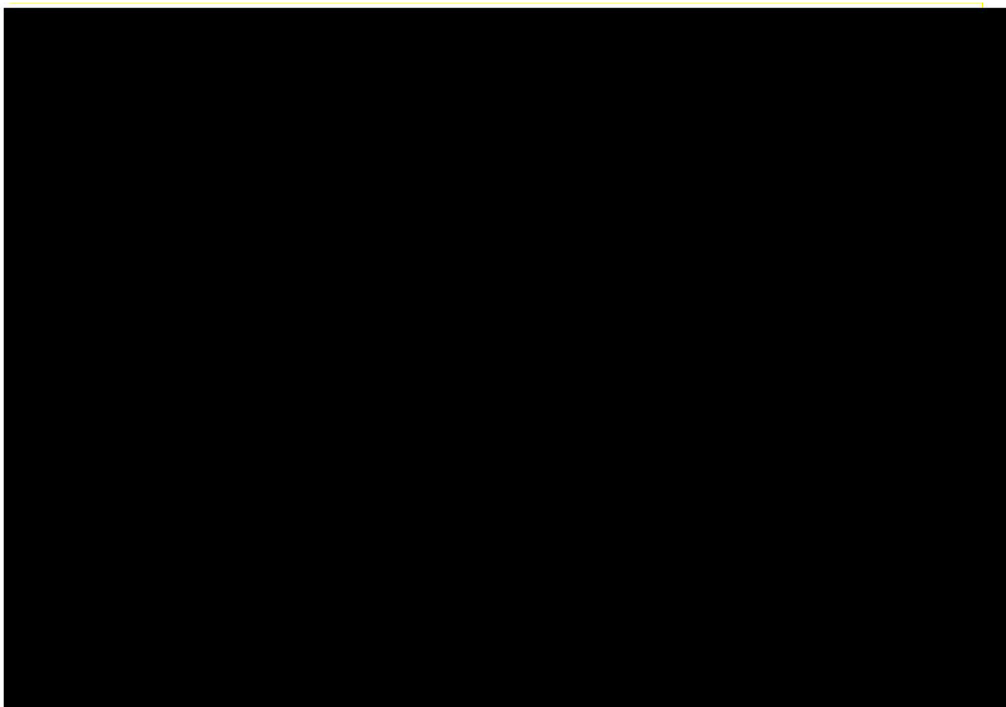
	150 mg hver 4. uke Doseendring ikke tillatt	6 måneder, og 61 % av pasientene fra 12 måneder og resten av tidshorizonten.	det vurderes å redusere dosen til 300 mg hver 4. uke, særlig hos pasienter som har lav vekt. Hos aktuelle pasienter ser klinikere for seg trinnvis økning av doseringsintervallet med 3 dager for hver dose fra 3. dose fram til intervallet er 4 uker. DMP antar at det i klinisk praksis også kan være aktuelt å øke dosen etter en periode med sjeldnere dosering, dersom hyppigheten på anfall på et senere tidspunkt tilar.
Administrasjonsform	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon
Behandlingsvarighet	26 uker i HELP-03 6 av de 84 (7,1 %) pasientene i lanadelumab-armene i HELP-03-studien trakk seg fra behandlingen.	Livsvarig Seponering: 7,1 % innen 6 måneder. De resterende 93 % av pasientene fortsetter behandlingen resten av tidshorizonten.	Livsvarig, men behandlingsbehovet kan variere i løpet av livet. Det kan være relevant med samme stoppkriterium som for berotralstat: Behandlingen skal evalueres etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med 50 %. I klinisk praksis vil også pasienter kunne stoppe behandlingen senere enn måned 3, avhengig av effekt og toleranse. I klinisk praksis kan behovet for profylakse variere mye over tid (se kapittel 1.3).
Relativ doseintensitet (%)	I HELP-03 var compliance 99,5 %	Ikke hensyntatt	Ukjent
Samtidig behandling	Standard akutt anfallsbehandling (C1-hemmer, ikatibant) og nødvendig korttidsprofylakse var tillatt	Akuttbehandling ved anfall	Akuttbehandling ved anfall

Påfølgende behandling	NA	<p>14 % får behandling med Cinryze IV 86 % får behandling med Berinert IV.</p> <p>Pasientene som i modellen mottar behandling med C1-hemmer fortsetter på denne livet ut.</p> <p>Ingen pasienter kan motta berotralstat som etterfølgende behandling i modellen.</p>	<p>Medisinske fagekspertar antar at berotralstat eller C1-hemmer vil være aktuelle som påfølgende behandling. Berotralstat er rangert før Cinryze og Berinert i HAE-anbudet 2499a. Evt. kun akuttbehandling med ikatibant dersom pasienten ikke ønsker å selvadministrere IV behandling, men hvor mange det gjelder er svært usikkert.</p> <p>I klinisk praksis kan behovet for profylakse variere mye over tid (se kapittel 1.3).</p>
------------------------------	----	--	--

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

I den økonomiske modellen starter pasientene behandling med 300 mg lanadelumab hver 2. uke (Q2W). Protokollen i HELP-03-studien (eller oppfølgingsstudien HELP-OLE) inkluderte ikke mulighet for doseendring. Takeda gjør i sin grunnanalyse en antakelse om at 44 % og 61 % av pasientene bytter til dosering hver 4. uke (Q4W) etter henholdsvis 6 og 12 måneder etter oppstart av behandling med lanadelumab. Disse andelene var basert på data på tid til første anfall fra HELP-03-studien som viste at 44,4 % av pasientene behandlet med et doseringsregime på 300 mg Q2W var anfallsfrie ved slutten av behandlingsperioden i studien (6 måneder). Antakelsen om 61 % på doseringsregime 300 mg Q4W etter 12 måneder var basert på midtpunktet for andel pasienter i stabil anfallsfri behandlingsfase på tvers av begge lanadelumab-armene mellom dag 70 og 182 i HELP-03, og reflekterer ifølge Takeda dosering i klinisk praksis i Europa, dvs. INTEGRATED-studien (11;15) (Figur 3). Takeda antar også i modellen at ingen pasienter går tilbake til hyppigere dosering av lanadelumab senere i livet.

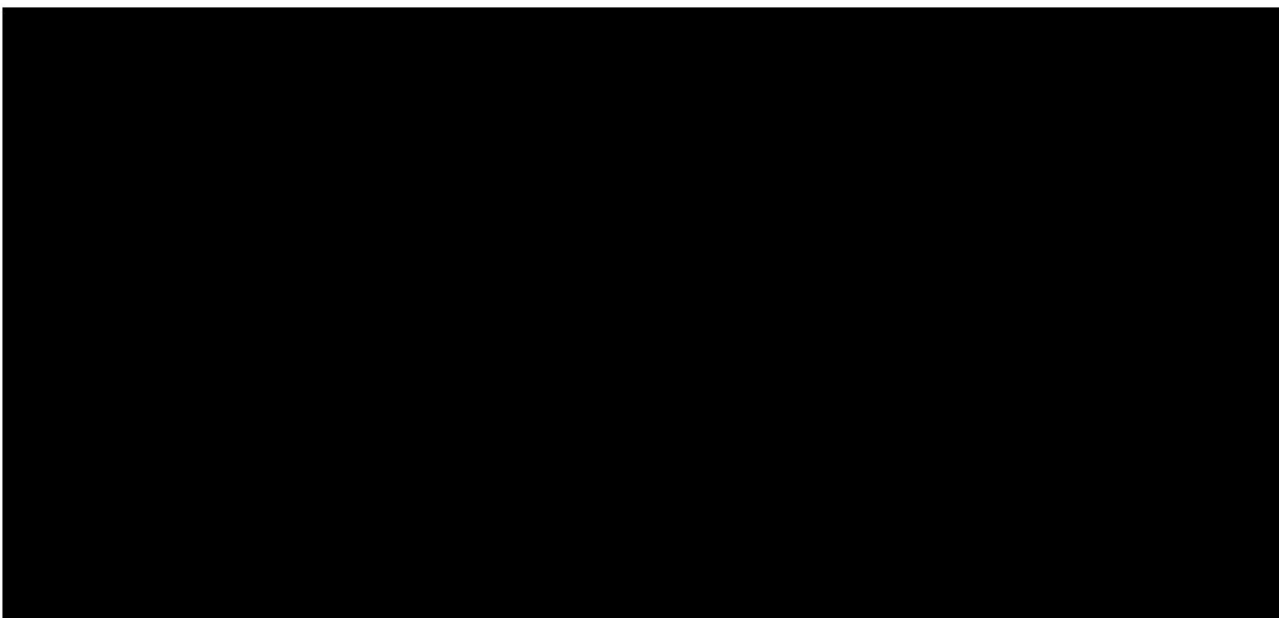
I en scenarioanalyse i modellen er det mulig å velge dosereduksjon av lanadelumab basert på observasjonsstudien INTEGRATED, hvor lanadelumab ble studert hos pasienter med HAE (15) (Figur 3) i klinisk praksis i Tyskland, Frankrike, Østerrike og Hellas.



Figur 3 Andel pasienter per doseringsintervall over tid for lanadelumab observert i INTEGRATED (12)



Tabell 11 Anfallsfri rate blant pasienter med økt intervall av lanadelumab-administrering i INTEGRATED-studien (11)



[REDACTED]

I HELP-03-studien seponerte 7,1 % av pasientene som fikk lanadelumab behandlingen innen 6 måneder, hovedsakelig på grunn av studieavbrudd. Takeda bruker det faktiske tidspunktet for seponering per syklus fram til 6 måneder i den økonomiske modellen, og antar etter det at 93 % av pasientene vil fortsette behandling med lanadelumab i hver syklus ut modellens tidshorisont. Takeda antar videre at pasienter som ikke lenger bruker lanadelumab vil motta C1-hemmer.

3.4.3 DMP sin vurdering

HELP-03-studien var en firearmsstudie som inkluderte relevante doser av lanadelumab; 300 mg Q2W eller 300 mg Q4W. Som sådan er effektdataene for hver av dosene tilgjengelige og brukes i estimeringen av den relative effekten. Studien tillot ikke doseringsendring innad i armene, men neddosering fra startdosen 300 mg Q2W er forventet i norsk klinisk praksis hos pasienter som har vært stabile uten anfall i henhold til preparatomtalen og innspill fra medisinske fagekspertter. Takeda antar at 44 % av pasientene vil redusere dosen fra Q2W til Q4W etter 6 måneder, og deretter at 61 % av pasientene står på Q4W etter 12 måneder og resten av tidshorisonten. Modellen bruker derfor vektet effekt og kostnader for begge doser. DMP er enig i den forutsetningen.

Takeda mener at antakelsen om at 61 % av pasientene vil endre fra Q2W til Q4W dosering fordi de har oppnådd stabil anfallsfri tilstand er konservativ og at andelen kan være høyere, men DMP er uenig i at dette er konservativt. I INTEGRATED-studien [REDACTED]

[REDACTED] Det kan ikke utelukkes at doseringsfrekvensen både vil øke og avta over tid hos den enkelte pasient i klinisk praksis. DMP presenterer et scenario som viser resultatet hvis 44 % av pasientene reduserer dosen fra Q2W til Q4W etter 6 måneder og resten av tidshorisonten (og ikke 61 % fra 12 måneder).

DMP bemerker at en [REDACTED]

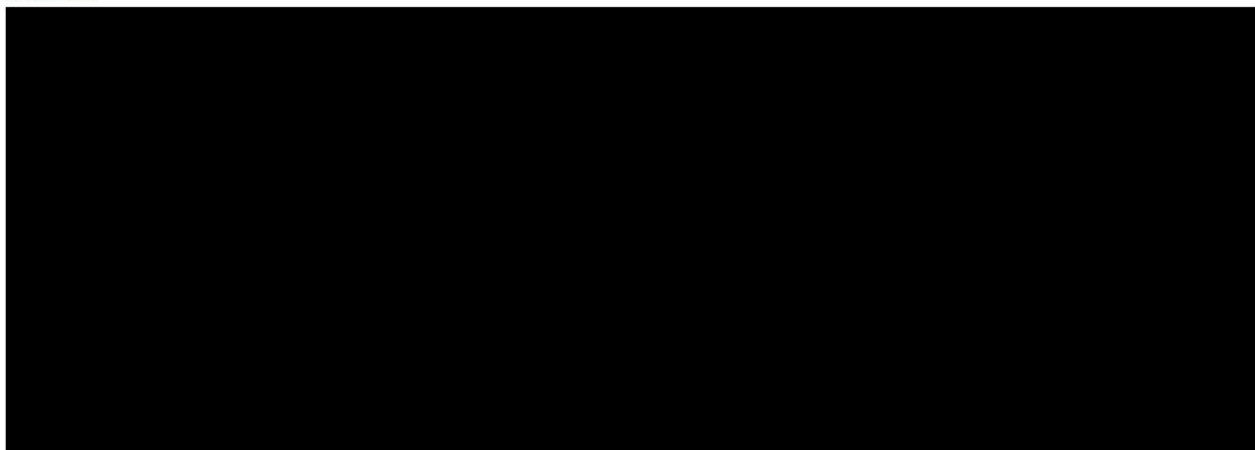
[REDACTED] Medisinske fagekspertter kontaktet av DMP avviste ikke fullstendig en slik mulighet, men uttrykte bekymring for den mulige effektiviteten av lanadelumab og utviklingen av nøytraliserende antistoffer ved sjeldne administreringer. DMP belyser effekten av dosering fra observasjonsstudien i en scenarioanalyse.

Takeda bruker en seponeringsfrekvens på 7,1 % for lanadelumab basert på HELP-03 studiedata. I observasjonsstudien INTEGRATED avsluttet bare [REDACTED] av pasientene behandlingen med lanadelumab under oppfølgingen på 36 måneder. Gjennomsnittlig tid til seponering var [REDACTED]. Gitt at både effekt og kostnader av lanadelumab i den økonomiske modellen er knyttet til doseringen i HELP-03-studien, aksepteres seponeringsraten på 7,1%.

I Norge er berotralstat innført med behandlingsvilkår som sier at behandlingen skal vurderes etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med ≥ 50 %. Basert på APeX-2 del-1-resultatene ble andelen pasienter som seponerer berotralstat satt til 42 % i modellen. I HELP-03 (26 ukers oppfølgingstid) oppnådde alle pasienter behandlet med lanadelumab i Q2W og Q4W-armene ≥ 50 % reduksjon i anfallsfrekvens (16). I HELP-OLE (30 måneders oppfølgingstid), hvor alle pasienter fikk lanadelumab Q2W, oppnådde 197/212 (96,6 %) pasienter ≥ 50 % reduksjon i anfallsfrekvens (10). Det er derfor rimelig at dette vilkåret ikke medfører seponering i modellen. Det er likevel relevant å ha et

tilsvarende vilkår ved en eventuell innføring av lanadelumab, for å unngå bruk hos pasienter i klinisk praksis som eventuelt ikke responderer. Responderanalysen fra HELP-03 er presentert i Tabell 13.

Tabell 12 Responderanalyse som sammenligner utprøverbekreftede HAE-anfall i løpet av behandlingsperioden (dag 0 til dag 182) i HELP-03.



Takeda antok at pasienter som seponerer lanadelumab vil få C1-hemmer, hovedsakelig Berinert IV ettersom Cinryze ikke var inkludert i RHF-anbudet for HAE pga. manglende inngitt tilbud. DMP bemerker at i anbud gjeldende fra 1. februar 2024 er både Cinryze og Berinert IV rangert som langtidsforebyggende behandling, Cinryze før Berinert. Følgelig endrer DMP andelen til 100 % for Cinryze (se kapittel 3.7.2). Fremtidig fordeling av ulike C1-hemmere er imidlertid usikker. DMP presenterer et scenario med 80 % Berinert, som representerer dagens fordeling av C1-hemmere. Det er usikkert hvordan og hvor raskt fordelingen vil endre seg framover etter den nye rangeringen fra februar i år, som påvirkes av om det hovedsakelig er nye pasienter som vil begynne bruke Cinryze.

De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med vurderer også berotralstat som en potensiell etterfølgende behandling. Den økonomiske modellen gir ikke den muligheten. Siden AUP (apotekets maksimale utsalgspris) er lavere for berotralstat per syklus, vil bruk av berotralstat redusere totale kostnader i lanadelumab-armen, men utslag på IKER er usikkert ettersom berotralstat har dårligere effekt.

DMP sin konklusjon om intervensjon

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men endrer andeler for etterfølgende behandling fra 14 % for Cinryze og 86 % for Berinert IV i Takeda sin grunnanalyse til 100 % Cinryze ettersom dette er anbudsvinner. Det er en svakhet at det ikke er mulig å modellere med berotralstat som påfølgende behandling.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 13. Karakteristikk ved berotralstat (Kilder: innsendt dokumentasjon, preparatomtale, medisinske fagekspert)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	110 mg daglig (n = 41) 150 mg daglig (n = 42)	150 mg daglig	Anbefalt dose for pasienter fra 12 år som veier \geq 40 kg er 150 mg berotralstat én gang daglig
Administrasjonsform	Kapsler	Kapsler	Kapsler
Behandlingsvarighet	24 uker 6 av 40 (15 %) av pasientene i berotralstat 150 mg-armen i Apex-2 del 1 avsluttet behandling i løpet av studien. 42 % av studiepasientene som fikk 150 mg berotralstat oppnådde ikke \geq 50 % reduksjon i anfallsfrekvens	Livsvarig Seponering: 42 % ved 3 måneder i tråd med gjeldende stoppkriterium.	Livsvarig, men behandlingsbehovet kan variere i løpet av livet. Stoppkriterier fastsatt ved innføring: Behandlingen skal evalueres etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med 50 %. I klinisk praksis vil også pasienter kunne stoppe behandlingen senere enn måned 3, avhengig av effekt og toleranse.
Relativ doseintensitet (%) for berotralstat 150 mg	I APeX-2-studien var compliance 99 %.	Ikke hensyntatt	Ukjent
Samtidig behandling	Akuttbehandling ved anfall (ikatibant, C1-hemmer)	Akuttbehandling ved anfall	Akuttbehandling ved anfall
Påfølgende behandling	Ikke relevant i studieperioden	14 % får behandling med Cinryze IV 86 % får behandling med Berinert IV	C1-hemmer er aktuelt som påfølgende behandling ifølge medisinske fagekspert. Cinryze er rangert før Berinert i HAE-anbudet 2499a . Evt. kun akuttbehandling med ikatibant dersom pasienten ikke ønsker å selvadministrere IV behandling, men hvor mange det gjelder er svært usikkert.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Berotrastat ble innført i 2021 med behandlingsvilkår (Nye Metoder [ID2021_048](#)):

- *Pasienten må ha minst ett alvorlig anfall per uke ved oppstart.*
- *Behandlingen evalueres etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med 50 %.*

Resultatene fra APeX-2 del 1 viser at 58 % av pasientene som fikk 150 mg berotrastat oppnådde ≥ 50 % reduksjon i antall anfall i løpet av de 24 ukene. Følgelig bruker Takeda en seponeringsandel på 42 % for berotrastat ved syklus 3. Resten av pasientene står på behandling med berotrastat ut modellens varighet.

Takeda antok at pasienter som seponerer berotrastat vil få C1-hemmer, hovedsakelig Berinert IV. ettersom Berinert var rangert før Cinryze i gjeldende anbud da dokumentasjon til metodevurderingen ble sendt inn.

3.5.3 DMP sin vurdering

APeX-2 del 1 inkluderte både 150 mg og 110 mg berotrastat. Bare dosen på 150 mg (N = 40) er inkludert i den økonomiske modellen i tråd med at dette er angitt dose i preparatomtalen. Vilkårene for bruk av berotrastat inkluderer seponering av legemidlet etter 3 måneder dersom antall anfall ikke er redusert med minst 50 %. Takeda antar at 42 % av pasientene seponerer behandlingen basert på studieresultater fra APeX-2. Responsraten i APeX-2 ble målt over 24 uker, noe som er forskjellig fra 3 måneder (12 uker) i den helseøkonomiske modellen. Men siden anfallsfrekvensen på gruppenivå ser ut til å stabilisere seg etter 3 måneder (Figur 7), er bruken av resultatene basert på 24 uker akseptabel. De medisinske fagekspertene DMP har kontaktet bekrefter at 42 % er en rimelig antagelse for seponering av berotrastat i norsk klinisk praksis.

Som vurdert i kapittel 3.4.2, forventer Takeda en høyere bruk av Berinert IV enn Cinryze IV som etterfølgende behandling. DMP endrer andelen til 100 % for Cinryze i tråd med rangering i gjeldende anbud. Fremtidig fordeling av ulike C1-hemmere er imidlertid usikker. DMP presenterer et scenario med 80 % Berinert, som representerer dagens fordeling av C1-hemmere.

DMP sin konklusjon om komparator

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men endrer andeler for etterfølgende behandling fra 14 % for Cinryze og 86 % for Berinert IV i Takeda sin grunnanalyse til 100 % Cinryze ettersom dette er anbudsvinner.

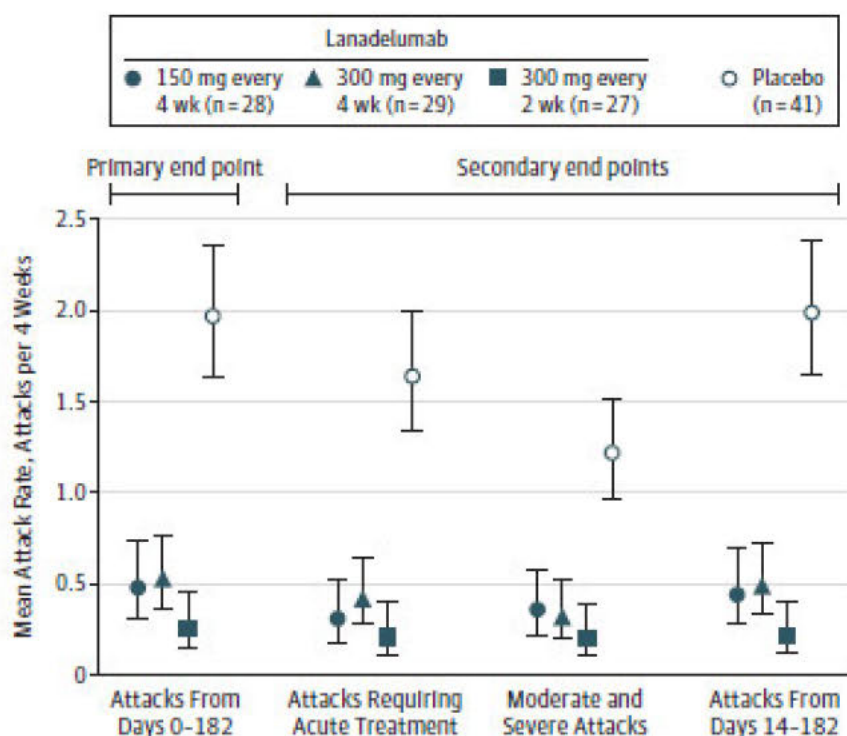
3.6 Kliniske utfallsmål

I den helseøkonomiske modellen er frekvensen av HAE-anfall beregnet fra resultater fra HELP-03. Videre er relativ effekt versus berotrastat estimert gjennom en nettverksmetaanalyse (NMA) hvor de placebokontrollerte studiene HELP-03 (lanadelumab) og APeX-2 (berotrastat) inngår. NMAen er beskrevet overordnet i kapittel 2.3, og mer utfyllende i Appendix 3 Evidenssyntese.

Av utfallsmålene som ble estimert i NMAen inngår anfallsfrekvens i den helseøkonomiske modellen (primært utfallsmål i begge studiene). Resultater fra primærstudiene og fra NMAen presenteres under. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og den helseøkonomiske analysen beskrives og vurderes.

3.6.1 Kliniske utfallsmål fra HELP-03

Effekt og sikkerhet av lanadelumab er basert på resultater fra studien HELP-03. Figur 4 oppsummerer resultater fra primært og sekundære endepunkter i HELP-03.



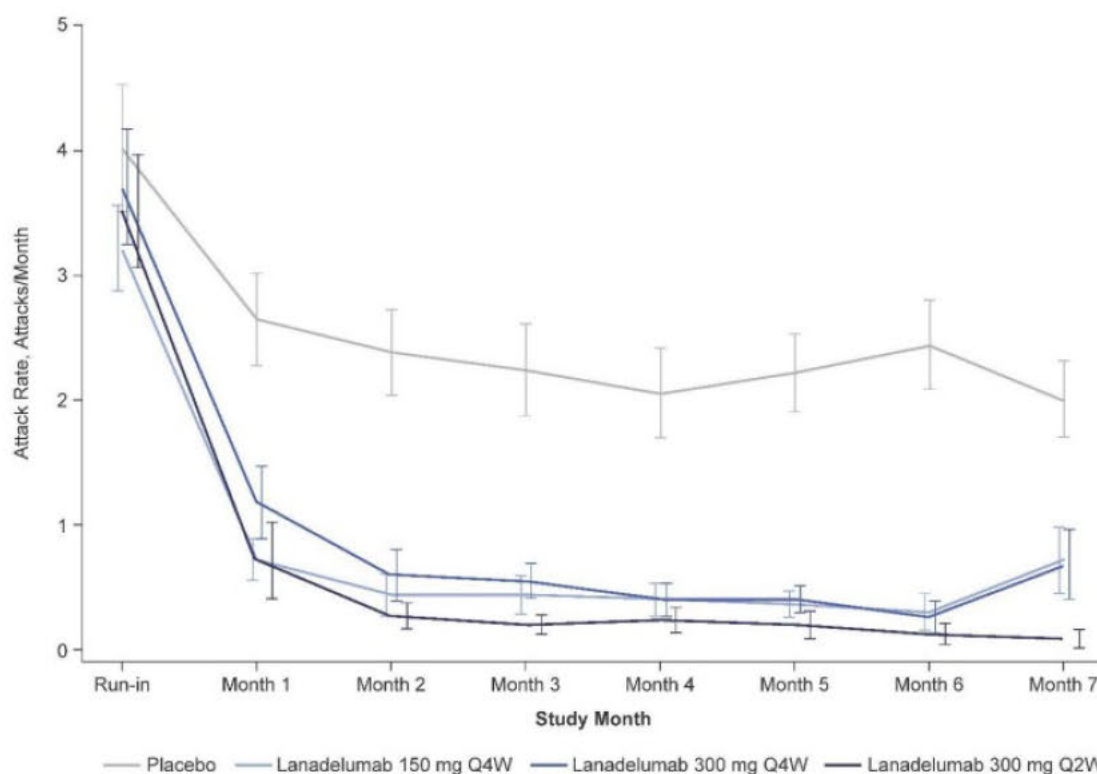
Figur 4 Oppsummering av resultater for primært og sekundære endepunkter fra HELP-03 (Figur 2A fra (2))

Det primære utfallsmålet i HELP-03 var antall HAE-anfall i studieperioden, regnet om til anfall per 28 dager. Resultatene viste statistisk signifikante forskjeller sammenlignet med placebo for alle doseringer av lanadelumab, se Tabell 19. Pasienter som fikk 300 mg lanadelumab hver 2. uke hadde i gjennomsnitt 0,26 anfall i måneden i studieperioden, mens pasienter som fikk placebo hadde i gjennomsnitt 1,97 anfall i måneden, dvs. en forskjell på -1,71 anfall per måned (95 % KI -2,09 til -1,33), og rate ratio på 0,13 (95 % KI 0,07 til 0,24). Rate ratio var lignende også for HAE-anfall som krevde akuttbehandling og moderate eller alvorlig anfall.

Tabell 14 Resultater for primærendepunktet HAE-anfallsfrekvens og utvalgte sekundærendepunkter (fra tabell 2 fra (9))

	Lanadelumab			
	Every 4 Weeks		300 mg Every 2 Weeks (n = 27)	Placebo (n = 41)
	150 mg (n = 28)	300 mg (n = 29)		
Primary End Point				
No. of attacks per mo, d 0-182				
Mean (95% CI) ^{b,c}	0.48 (0.31 to 0.73)	0.53 (0.36 to 0.77)	0.26 (0.14 to 0.46)	1.97 (1.64 to 2.36)
Difference (95% CI) ^d	-1.49 (-1.90 to -1.08)	-1.44 (-1.84 to -1.04)	-1.71 (-2.09 to -1.33)	
P value	<.001	<.001	<.001	
Rate ratio (95% CI) ^e	0.24 (0.15 to 0.39)	0.27 (0.18 to 0.41)	0.13 (0.07 to 0.24)	
P value ^e	<.001	<.001	<.001	
Secondary End Points				
No. of attacks requiring acute treatment per mo, d 0-182				
Mean (95% CI) ^{b,c}	0.31 (0.18 to 0.53)	0.42 (0.28 to 0.65)	0.21 (0.11 to 0.40)	1.64 (1.34 to 2.00)
Difference (95% CI) ^d	-1.32 (-1.69 to -0.95)	-1.21 (-1.58 to -0.85)	-1.43 (-1.78 to -1.07)	
P value	<.001	<.001	<.001	
Rate ratio (95% CI) ^e	0.19 (0.11 to 0.34)	0.26 (0.16 to 0.41)	0.13 (0.07 to 0.25)	
P value ^e	<.001	<.001	<.001	
No. of moderate or severe attacks per mo, d 0-182				
Mean (95% CI) ^{b,c}	0.36 (0.22 to 0.58)	0.32 (0.20 to 0.53)	0.20 (0.11 to 0.39)	1.22 (0.97 to 1.52)
Difference (95% CI) ^d	-0.86 (-1.18 to -0.53)	-0.89 (-1.20 to -0.58)	-1.01 (-1.32 to -0.71)	
P value	<.001	<.001	<.001	
Rate ratio (95% CI) ^e	0.30 (0.17 to 0.50)	0.27 (0.16 to 0.46)	0.17 (0.08 to 0.33)	
P value ^e	<.001	<.001	<.001	

Figur 5 viser anfallsfrekvensen over tid (per måned i studien) for de ulike behandlingsarmene i HELP-03.

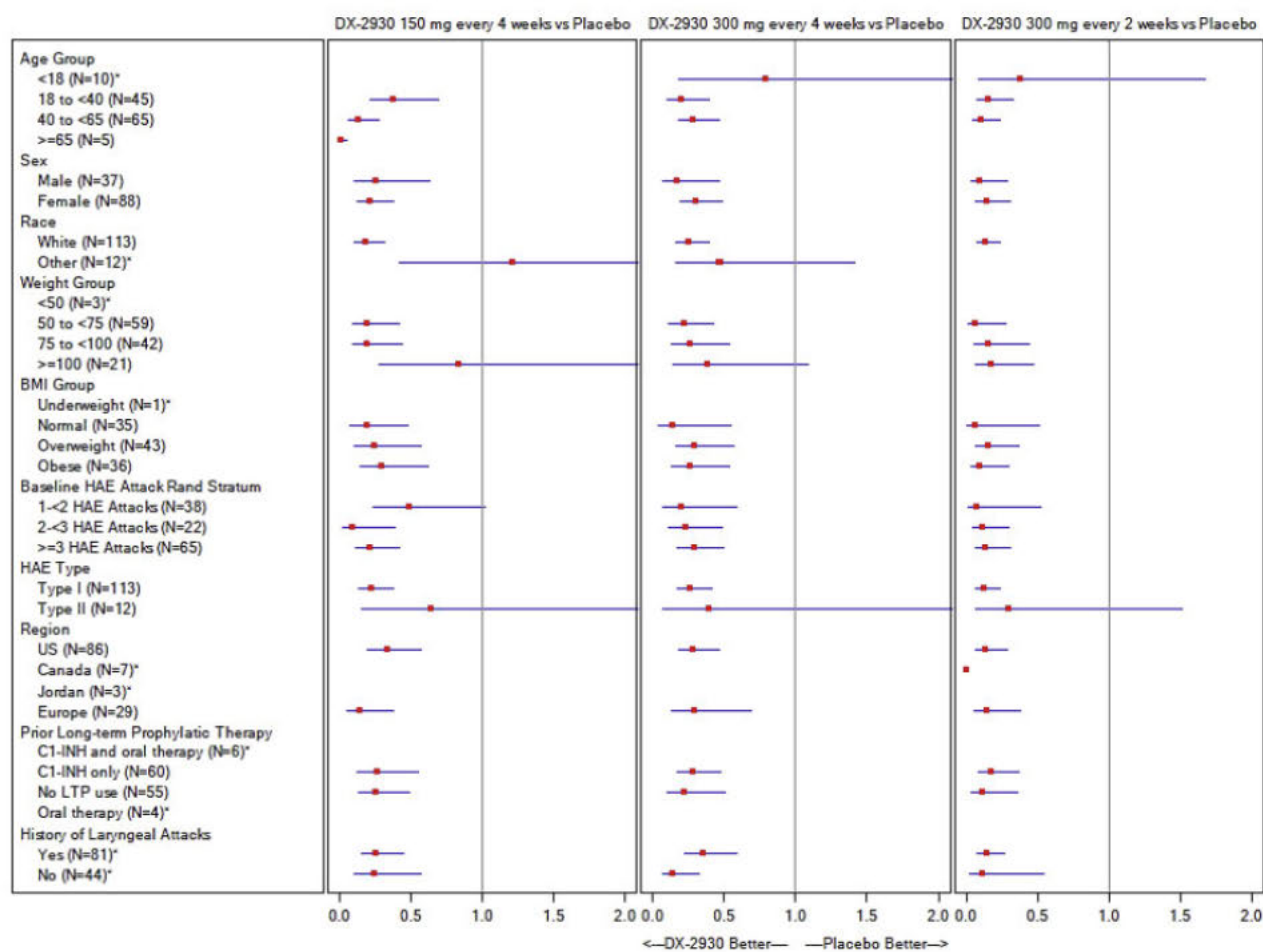


Figur 5 Gjennomsnittlig antall anfall per måned vist per studiemåned for de ulike armene i HELP-03 (Figur 2 fra (9))

Alle pasientene i intervensjonsarmene oppnådde minst 50 % reduksjon i anfallsfrekvens. Ca. 60 % av pasientene som fikk 300 mg hver 2. uke oppnådde minst 90 % reduksjon i anfallsfrekvens (eksplorativt endepunkt).

Studieperioden i HELP-03 var på kun 24 uker. Resultater fra den åpne forlengelsesstudien HELP OLE viste imidlertid lignende resultater på HAE-frekvens ved 2,5 år. I HELP OLE ble pasientene behandlet med 300 mg lanadelumab hver 2. uke i gjennomsnitt i 30 måneder. Etter 30 måneder var gjennomsnittlig reduksjon i HAE-anfall 87,4 % sammenlignet med baseline (10).

Pre-spesifiserte undergruppeanalyser for primærendepunktet er vist i Figur 6. Ifølge EPAR er effekten generelt konsistent for undergruppene. For pasienter under 18 år, pasienter med rase annen enn hvit og HAE type II krysser konfidensintervallet 1, men disse analysene er basert på relativt få pasienter, og dermed uegnet for å trekke konklusjoner. For pasienter over 100 kg krysset konfidensintervallet også 1, noe som kan skyldes at disse har lavere legemiddeleksponering, som diskutert i EPAR (7). I henhold til dette anbefales dosereduksjon særlig for personer med lav vekt i preparatomtalen. Anfallsfrekvens ved baseline har liten betydning for effekt, i alle fall ved de godkjente doseringene (300 mg hver 2. og 4. uke).



Figur 6 Forest plot av RR (rate ratio) av anfallsfrekvens for ulike undergrupper (Figur 7 fra EPAR (7))

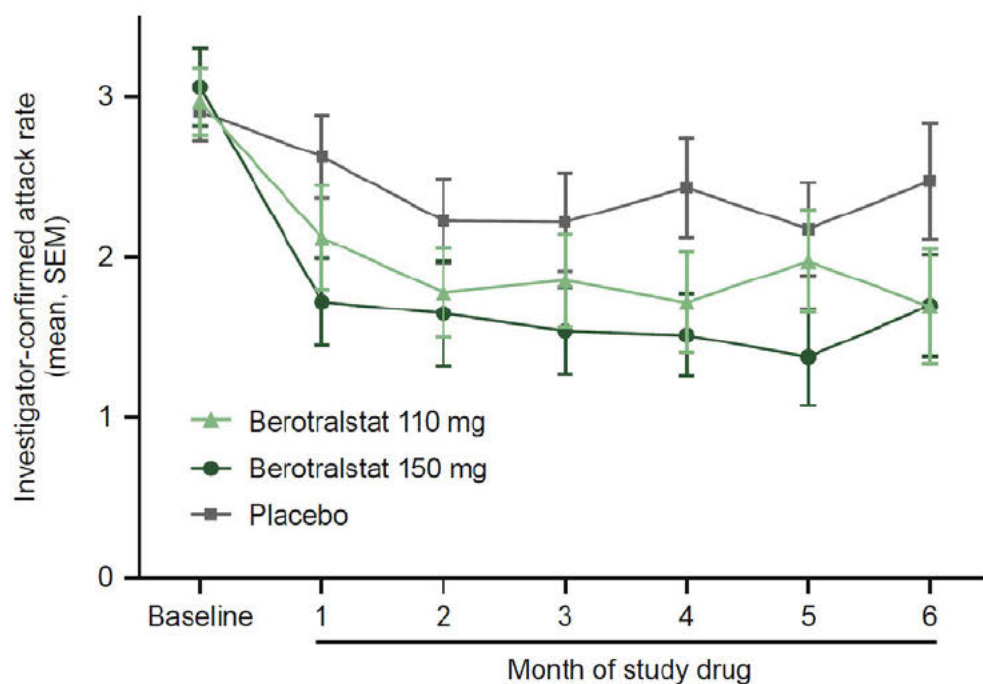
3.6.2 Relativ effekt

3.6.2.1 Frekvens av HAE-anfall

Innsendt klinisk dokumentasjon

Anfallsfrekvens var primærendepunktet i begge studiene, og er presentert for HELP-03 i foregående avsnitt. Figur 7 viser anfallsfrekvens per studiemåned for de ulike behandlingsarmene i APeX-2.

Berotrastat 150 mg resulterte i signifikant lavere gjennomsnittlig månedlig anfallsfrekvens (1,31) sammenlignet med placebo (2,35), med RR (rate ratio) på 0,56 (0,41-0,77), $p < 0,001$.



Figur 7 Gjennomsnittlig anfallsfrekvens/måned vist per studiemåned (Figur 1 fra (12))

Tabell 15 viser input fra studiene for anfallsfrekvens som ble benyttet i nettverksmetaanalysen.

Tabell 15 Data input for nettverksmetaanalysen

	Study	Arm 1	Arm 2	Rate arm 1	Rate arm 2	Rate ratio
HAE attack rate per 28 days	HELP	Lanadelumab 300 mg Q2W	Placebo	0.26	1.97	0.13
	HELP	Lanadelumab 300 mg Q4W	Placebo	0.53	1.97	0.27
	HELP	Lanadelumab 300 mg Q2W	Lanadelumab 300 mg Q4W	0.26	0.53	0.49
	APeX-2 part-1	Berotralstat 150 mg QD	Placebo	1.31	2.35	0.56

Tabell 16 viser resultater fra parvise sammenligninger av anfallsfrekvens/28 dager fra nettverksmetaanalysen. Statistisk signifikante forskjeller er markert med gråfarge. Både lanadelumab 300 mg gitt hver 2. og hver 4. uke viste statistisk signifikant lavere anfallsfrekvens/28 dager enn berotralstat 150 mg (dosering ihht preparatomtale).

Tabell 16 Parvise sammenligninger av antall HAE-anfall/28 dager (rate ratio (konfidensintervall))

Treatment/Estimate (CI)	Bertralstat 150 mg	Lanadelumab 300 mg Q4W	Lanadelumab 300 mg Q2W
Bertralstat 150 mg	1 (1,1), p=NaN	2.06 (1.07,3.99), p=0.0311	4.348 (1.81,10.00), p=0.0009
Lanadelumab 300 mg Q4W	0.48 (0.25,0.94), p=0.0311	1 (1,1), p=NaN	2.08 (0.83,5.17), p=0.1163
Lanadelumab 300 mg Q2W	0.23 (0.1,0.55), p=0.0009	0.48 (0.19,1.2), p=0.1163	1 (1,1), p=NaN

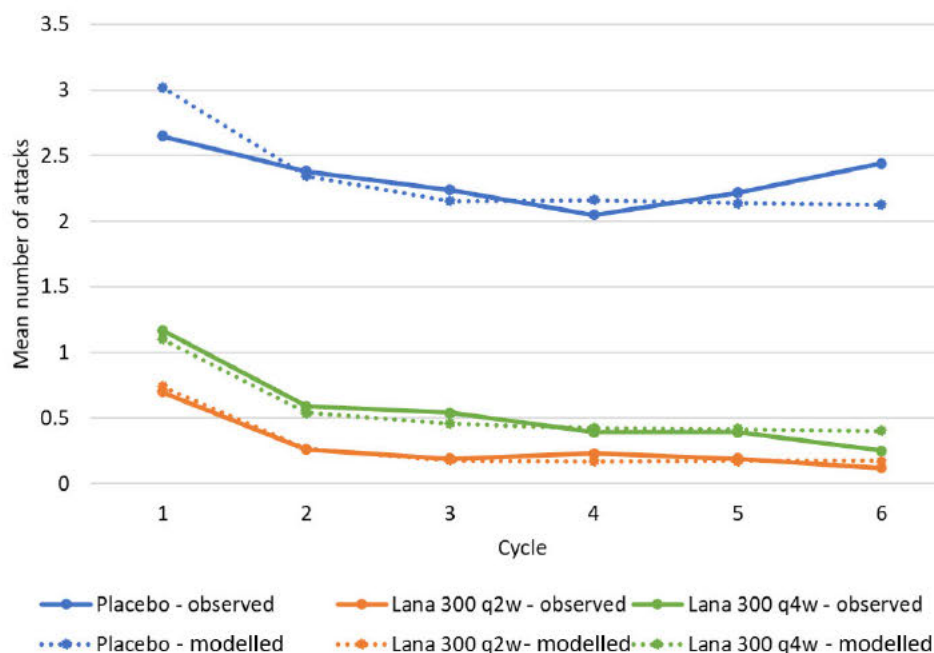
Implementering av frekvens av HAE-anfall i helseøkonomisk modell

En Poisson-regresjonsanalyse ble vurdert som den mest hensiktsmessige metoden for å estimere gjennomsnittlig antall anfall per syklus gitt dens egnethet til å modellere antallsmålinger. Poisson-regresjonsanalyser ble utført ved bruk av data fra HELP-03-studien for hver lanadelumabbehandling uavhengig med to kovariater inkludert i regresjonen: baseline antall HAE-anfall i måneden før studiebehandlingen (baseline-risiko) og antall anfall i forrige syklus (Figur 8).

$$\text{No. of attacks} = \text{EXP}(\text{Intercept} + (\text{baseline coefficient} * \text{baseline no. of attacks}) + (\text{Previous attacks coefficient} * \text{no. of attacks in previous cycle}))$$

Figur 8 Poisson-regresjonsformel

En univariat-analyse (inkludert bare en kovariat) ble vurdert, men den fullstendige modellen (med to kovariater) hadde en bedre matematisk tilpasning (dvs. lavere Akaike information criteria, AIC). De predikerte verdiene og regresjonsestimatene er presentert i Figur 9 og Tabell 17. Takeda bruker gjennomsnittlig 3,66 antall anfall ved baseline for lanadelumab og komparatorerne i den økonomiske modellen, som observert i *run-in* perioden av HELP-03 på tvers av behandlingsarmene.



Figur 9 Observerte og predikerte verdier - modellert etter behandlingsarm

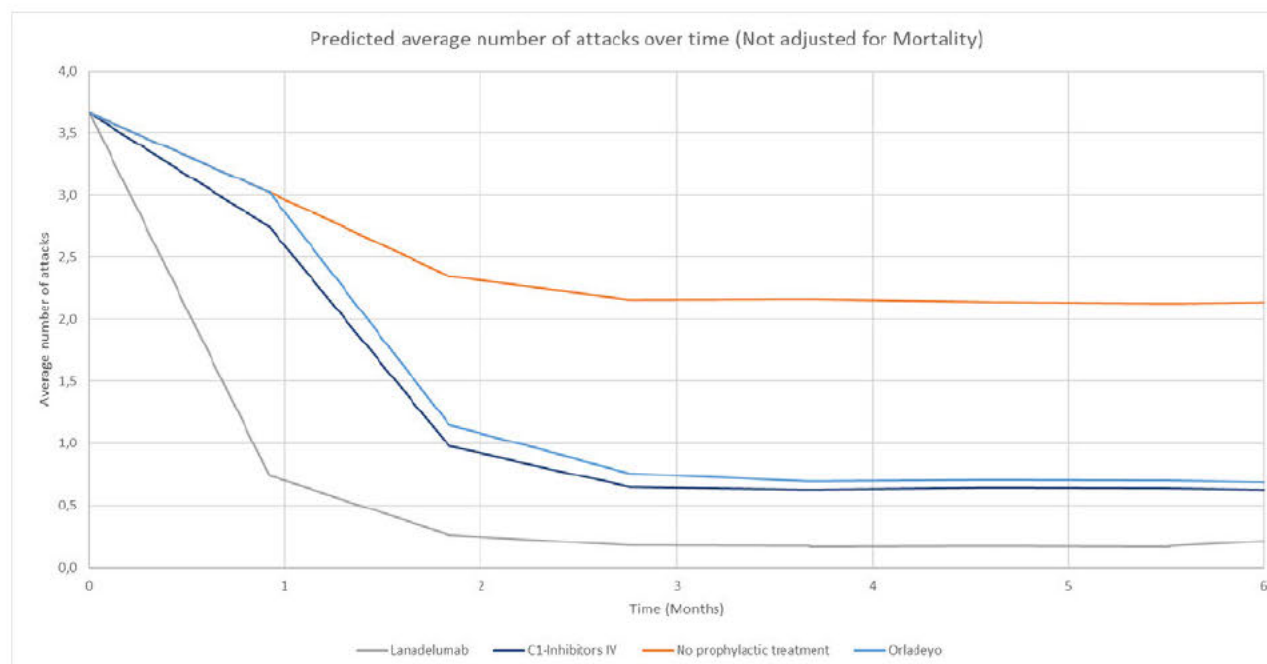
Tabell 17 Poisson-regresjonsestimater

Coefficient	Estimate	P-value	Lower Bound	Upper Bound
lanadelumab 300mg Q2W				
Intercept	-1.8062	<0.0001	-2.4069	-1.2056
Attacks previous cycle	0.3437	<0.0001	0.2075	0.4799
Attacks at baseline	-0.0137	0.8711	-0.1797	0.1522
lanadelumab 300mg Q4W				
Intercept	-1.6702	<0.0001	-2.0964	-1.2440
Attacks previous cycle	0.1943	<0.0001	0.1152	0.2733
Attacks at baseline	0.1592	0.0002	0.0749	0.2434
Placebo				
Intercept	0.1499	0.0392	0.0074	0.2924
Attacks previous cycle	0.1033	<0.0001	0.0594	0.1473
Attacks at baseline	0.0766	0.0001	0.0386	0.1145
<p>Key: Q4W, every 4 weeks; Q2W, every two weeks.</p> <p>Notes: The larger the coefficient value the greater impact it has on the prediction, a negative number does not show change in direction of correlation, only reduced impact, a coefficient of 0 would result in a 1:1 ratio of impact.</p>				

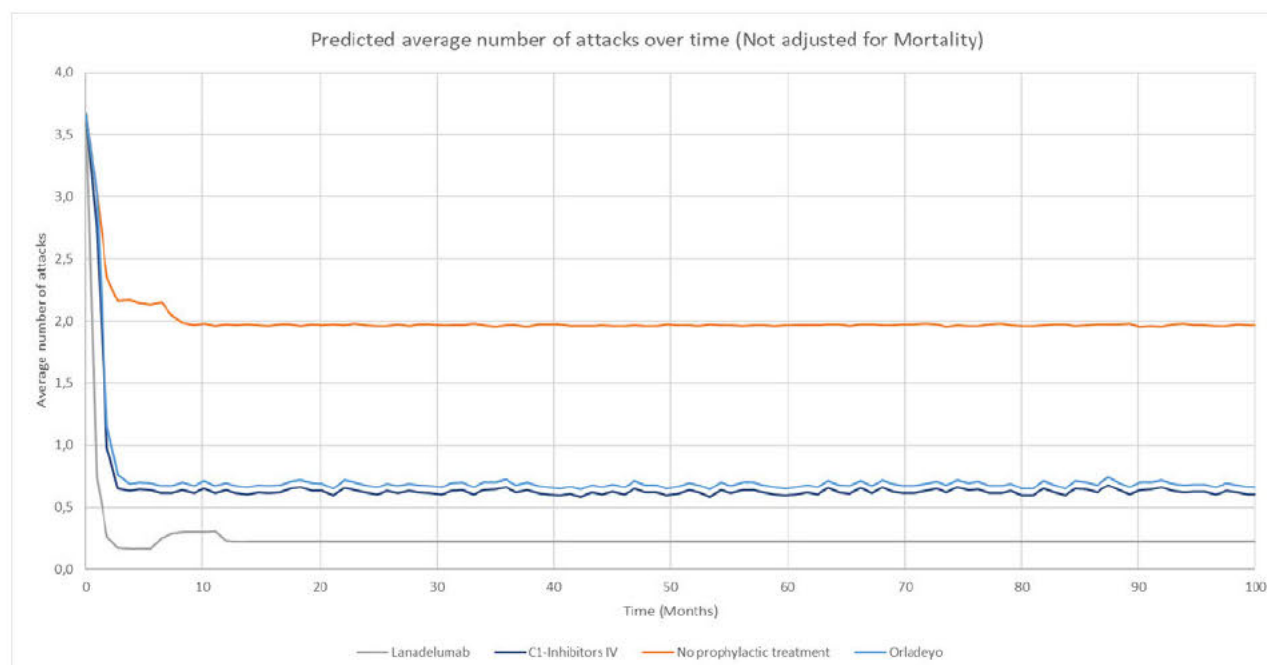
Alle pasientene fra HELP-03-studien går gjennom Poisson-regresjonsmodellen for å estimere antall anfall individuelt per pasient i de første 7 syklusene i den økonomiske modellen. For å ekstrapolere antall anfall utover 7 sykluser, brukes gjennomsnittlig baseline-risiko og gjennomsnittlig antall HAE-anfall i den foregående syklusen i Poisson-regresjonsmodellen. Etter å ha estimert antall anfall i hver lanadelumab-arm, vektet antallet anfall mellom de to armene i henhold til dosebytteproporsjonene for å estimere kostnader og nytteverdier i én lanadelumab-arm som representerer klinisk praksis.

En rate ratio (RaR) fra NMA-analysene ble deretter brukt til å estimere gjennomsnittlig antall anfall i hver syklus for berotralstat. Takeda brukte RaR på 4,348 basert på sammenligning mellom lanadelumab 300 mg Q2W og berotralstat 150 mg for begge lanadelumab-dosene i modellen. Takeda hevder at det ikke er hensiktsmessig å bruke RaR på 2,06 basert på NMA-resultatene for lanadelumab Q4W vs. berotralstat 150 mg, da det kan undervurdere effektiviteten til lanadelumab. Spesifikt er disse NMA-resultatene basert på pasienter som ble randomisert til de ulike doseringene i HELP-03, mens det er kun pasienter som responderer godt på startdosering hver 2. uke som bytter til redusert dosering hver 4. uke i klinisk praksis. Dette støttes også av RWD fra INTEGRATED-studien, [REDACTED]

Kortsiktig og langsiktig ekstrapolering er presentert i henholdsvis Figur 10 og Figur 11.



Figur 10 Kortsiktig prediksjon av antall HAE-anfall per måned. RaR på 4,348 er brukt for berotralstat vs lanadelumab. RaR på 3,704 er brukt for C1-hemmer (som etterfølgende behandling) vs lanadelumab. Takeda sin grunnanalyse.



Figur 11 Langsiktig ekstrapolering av antall HAE-anfall per måned. RaR på 4,348 er brukt for berotralstat vs lanadelumab. RaR på 3,704 er brukt for C1-hemmer (som etterfølgende behandling) vs lanadelumab. Takeda sin grunnanalyse.

Når pasienter avslutter behandling med lanadelumab eller berotralstat, får de en C1-hemmer i den økonomiske modellen med tilhørende relevante kostnader og effekter. En behandlingseffekt på 3,704 brukes i modellen for å beregne antall anfall for C1-hemmer sammenlignet med lanadelumab. Dette

estimatet er basert på en NMA som viste en rate ratio for HAE-anfallsfrekvens per 28 dager på 0,27 (0,11, 0,64) for lanadelumab Q2W (basert på HELP-03-studien) vs C1-hemmer 1000 IE to ganger ukentlig (basert på CHANGE-studien) (17). Som vist i Figur 10 er det modellerte antallet anfall lignende mellom berotralstat og C1-hemmer.

DMP sin vurdering

Anfallsfrekvens er et relevant utfallsmål for behandlingen da det nettopp er antall anfall man ønsker å redusere når man gir langtidsforebyggende behandling. Anfallsfrekvens er primærutfallsmålet i begge studiene som inngår i NMAen. Pasientene som får forebyggende behandling i norsk klinisk praksis, har flere og muligens høyere andel alvorlige anfall enn studiepasientene som NMAen er basert på. Analyser basert på en mer representativ undergruppe pasienter med tanke på anfallsfrekvens er ikke sendt inn, men ville redusert pasientantallet ytterligere og trolig gitt uakseptabel usikkerhet. Basert på subgruppeanalysene, som tyder på at anfallsfrekvens ved baseline ikke har betydning for relativ anfallsreduksjon (Figur 6), og at relativ reduksjon i antall moderate/alvorlige anfall er lignende relativ reduksjon i totale anfall, antas det likevel at resultatene fra NMAen er representative for norske pasienter.

Som diskutert i kapittel 2.3 og Appendiks 3 vurderes studiene i NMAen som tilstrekkelig like, og forutsetningene for å gjøre en indirekte sammenligning er oppfylt. Det er imidlertid identifisert forskjeller som bidrar med usikkerhet i estimatene for relativ effekt. Det var for eksempel ulikheter i hvordan anfallsrapporteringen ble utført og ulik tidsgrense for når man kunne telle et nytt anfall. I HELP-03 måtte deltakerne aktivt rapportere nye anfall, mens deltakerne i APeX-2 daglig fylte ut en symptomdagbok, inkludert eventuelle nye anfall. Dette kan evt. ha medført underrapportering av anfall i HELP-03 sammenlignet med APeX-2. Videre var det i HELP-03 tilstrekkelig med 24 timer symptomfrihet etter et anfall før et nytt anfall ble regnet som et separat anfall, mens denne perioden var 48 timer i APeX-2. Ifølge medisinske fageksperter er det få anfall som kommer såpass tett, slik at dette trolig har liten betydning.

NMA-resultater viser at lanadelumab reduserer anfallsfrekvensen i større grad enn berotralstat. Begge studiene inkluderer imidlertid relativt få pasienter. Dette medfører at konfidensintervallene i estimatene er relativt vide. Størrelsen av den relative effekten er derfor usikker. Også i metodevurderingen av berotralstat vs. lanadelumab gjort i Danmark (se kapittel 2.4) vurderes den relative effekten å være svært usikker. Denne rapporten konkluderer med at evidensgrunnlaget har meget lav kvalitet, og at den kliniske verdien ikke kan kategoriseres, men at lanadelumab er mer effektivt enn berotralstat til å forebygge HAE-anfall, se kapittel 2.4 og kapittel 3.6.2.3.

Takeda modellerer antall HAE-anfall per måned i lanadelumab-gruppen ved å bruke Poisson-regresjonsmodellen som er en egnet modell for antallsmålninger. Den fullstendige modellen (med to kovariater) ble valgt basert på best statistisk *goodness-of-fit*, og kompatibilitet av det predikerte antallet anfall med det observerte. Koeffisientene for begge kovariatene (baseline-risiko og antall anfall i en tidligere sykklus) var signifikante da de ble estimert separat for hver arm i HELP-03. For fullstendighetens skyld ba DMP om resultatene av univariate analyser, men Takeda hadde ikke tilgang til disse. DMP har ikke forfulgt spørsmålet videre da de predikerte verdiene fra fullmodellen er på linje med de observerte verdiene.

Effekten i lanadelumab-gruppen i den økonomiske modellen er basert på en blanding av effektdata fra både Q4W og Q2W-doser fra HELP-03-studien. Takeda hevder at bruk av denne tilnærmingen undervurderer den virkelige effekten av lanadelumab siden pasienter starter på Q2W-dosen, og bare bytter til Q4W når de er anfallsfrie i klinisk praksis. Q4W-armen i HELP-03 ble kun lagt til for studieformål, og er på grunn av den dårligere effekten ikke anbefalt som startdose i preparatomtalen. DMP erkjenner

dette argumentet, og presenterer et scenario der effekten av lanadelumab kun er basert på Q2W-armen fra HELP-03, mens kostnadene er basert på at en andel av pasientene får redusert doseringsintervall.

For å modellere antall HAE-anfall per måned i berotralstat-gruppen, ble en RaR på 4,348 brukt på antall anfall modellert for lanadelumab over modellens tidshorizont. RaR på 4,348 var basert på NMA-resultatene for lanadelumab Q2W vs berotralstat 150 mg. Den økonomiske modellen gir ikke mulighet for å bruke RaR på 2,06 basert på NMA-resultatene for lanadelumab Q4W vs berotralstat 150 mg. Å bruke en vektet RaR som er mindre enn 4,348 ville trolig gi et mer plausibelt estimat for effekten av berotralstat i modellen. Takeda hevder at siden effekten av lanadelumab allerede er undervurdert i den økonomiske modellen på grunn av bruk av en kombinasjon av effekter fra begge lanadelumab-armene i HELP-03, vil det å legge til en vektet RaR dobbeltstraffe lanadelumab. DMP erkjenner disse argumentene og legger til grunn RaR på 4,348 i hovedanalysen. Resultatene fra observasjonsstudien INTEGRATED [REDACTED]

[REDACTED] Siden usikkerheten rundt selve RaR-estimatet (RaR på 4,348 (95% KI 1,81-10,00)) er stor, velger DMP å kjøre scenarioanalyser basert på verdiene fra 95 % konfidensintervallet.

Når pasienter avslutter behandling med lanadelumab eller berotralstat, får de C1-hemmer i den økonomiske modellen. Siden 42 % av pasientene seponerer berotralstat etter 3 måneder (sammenlignet med 7,1 % for lanadelumab) er effekten av etterfølgende behandling av stor betydning for komparatorarmen. Takeda antar en relativ effekt (rate ratio) av lanadelumab Q2W vs. C1-hemmer på 0,27 (95 % KI 0,11, 0,64) og bruker denne til å beregne antall anfall på C1-hemmer. Rate ratioen er basert på publiserte NMA-resultater der HELP-03 (lanadelumab), APeX-2 (berotralstat) og CHANGE (C1-hemmer) inngår i nettverket (17). CHANGE er en randomisert, dobbeltblindet crossover-studie som sammenlignet 1000 IE C1-hemmer to ganger ukentlig med placebo. Til forrige metodevurdering av lanadelumab leverte Takeda en NMA basert på HELP-03 og CHANGE, og DMP vurderte at denne ikke var valid (2). DMP konkluderte med at de to inkluderte studiene i nettverket (HELP-03 og CHANGE) var ulike på flere måter; både når det gjaldt studiedesign, lengde på behandlingsperiode og *washout*-periode. CHANGE part B inkluderte kun 11 pasienter i hver behandlingsarm. Spredningsmålene rundt de relative effektestimaterne var også svært vide. Videre skrev DMP at 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 kunne etableres. På grunn av mangelen på et bedre estimat av RaR, bruker DMP likevel RaR på 0,27 (tilsvarende 3,704 for C1-hemmer vs lanadelumab Q2W) i hovedanalysen i denne metodevurderingen, da C1-hemmer ikke er hovedkomparatoren. Imidlertid testes verdien av RaR i flere scenarioanalyser. For å reflektere konklusjonene fra den forrige vurderingen av lanadelumab om at den relative effekten ikke kunne fastslås, samt at pasientene i klinisk praksis noen ganger får høyere dose C1-hemmer enn i CHANGE, tester DMP en RaR på 1 (dvs. antatt lik effekt av lanadelumab og C1-hemmer). I tillegg er verdiene for 95 % konfidensintervallene for RaR testet i scenarioanalyser, noe som viser at IKER er ekstremt følsom for verdien av RaR for C1-hemmer vs lanadelumab Q2W. Samlet sett er størrelsen på den relative effekten for berotralstat etterfulgt av C1-hemmer i forhold til lanadelumab den største kilden til usikkerhet i denne metodevurderingen.

Ifølge medisinske fageksperter, vil også noen pasienter som seponerer profylaktisk behandling på grunn av manglende effekt velge bort andrelinje profylaktisk behandling og kun bruke akuttbehandling ved behov. DMP har ikke utforsket det scenariet, men det vil sannsynligvis resultere i en økt QALY-gevinst for lanadelumab, men også økte inkrementelle kostnader.

DMP sin konklusjon om framskrivning av frekvens av HAE-anfall

DMP legger til grunn det samme som Takeda, det vil si at antall anfall per måned i lanadelumab-gruppen modelleres basert på resultatene av Poisson-regresjonsmodellen, og at antall anfall i berotralstat-gruppen beregnes basert på RaR på 4,348 fra innsendt NMA. Verdien av RaR er imidlertid omfattende testet i scenarioanalyser gitt usikkerheten rundt estimatet. DMP benytter også behandlingseffekten av påfølgende C1-hemmer sammenlignet med lanadelumab basert på tidligere publisert NMA, men bemerker at denne er svært usikker og også blir testet i scenarioanalyser.

3.6.3 Uønskede medisinske hendelser**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Tabell 21 oppsummerer uønskede hendelser av lanadelumab rapportert i HELP-03.

Tabell 18 Oppsummering av uønskede hendelser rapportert i HELP-03 (Tabell 5 i (9))

Adverse Events ^b	No. (%) of Patients				
	Lanadelumab				Placebo (n = 41)
	Every 4 Weeks		300 mg Every 2 Weeks (n = 27)	Total (n = 84)	
150 mg (n = 28)	300 mg (n = 29)				
Any adverse event	25 (89.3)	25 (86.2)	26 (96.3)	76 (90.5)	31 (75.6)
Injection site pain	13 (46.4)	9 (31.0)	14 (51.9)	36 (42.9)	12 (29.3)
Viral upper respiratory tract infection	3 (10.7)	7 (24.1)	10 (37.0)	20 (23.8)	11 (26.8)
Headache	3 (10.7)	5 (17.2)	9 (33.3)	17 (20.2)	8 (19.5)
Injection site					
Erythema	4 (14.3)	2 (6.9)	2 (7.4)	8 (9.5)	1 (2.4)
Bruising	3 (10.7)	2 (6.9)	1 (3.7)	6 (7.1)	0
Dizziness	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.7)	5 (6.0)	0
Any treatment-related adverse event ^c	17 (60.7)	14 (48.3)	19 (70.4)	50 (59.5)	14 (34.1)
Injection site					
Pain	12 (42.9)	9 (31.0)	14 (51.9)	35 (41.7)	11 (26.8)
Erythema	4 (14.3)	2 (6.9)	2 (7.4)	8 (9.5)	1 (2.4)
Bruising	2 (7.1)	2 (6.9)	1 (3.7)	5 (6.0)	0
Headache	1 (3.6)	2 (6.9)	3 (11.1)	6 (7.1)	1 (2.4)
Any serious adverse event ^d	0	3 (10.3)	1 (3.7)	4 (4.8)	0
Any related serious adverse event	0	0	0	0	0
Any adverse event leading to discontinuation	0	1 (3.4)	0	1 (1.2)	1 (2.4) ^e

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

^b Treatment-emergent adverse events that were reported at the Preferred Term level in 5% or more of patients in the total lanadelumab-treated group and excludes hereditary angioedema attack-reported events. Adverse events were collected over the entire treatment period and were assigned to the treatment group without regard to the type of injection (ie, placebo or active drug in the 150-mg every-4-week and 300-mg every-4-week groups).

^c Adverse events that were judged by the investigator to be related to the use of the investigational product.

^d See eTable 13 in Supplement 2 for details on serious adverse events.

^e One patient withdrew due to a hereditary angioedema attack and is not included. See eTable 12 in Supplement 2 for details on adverse events leading to discontinuation.

Tabell 22 oppsummerer uønskede hendelser av berotralstat rapportert i APeX-2 del 1.

Tabell 19 Oppsummering av uønskede hendelser rapportert i APeX-2 del 1 (tabell x i (12))

TEAE, no. (%)	Berotralstat		Placebo (n = 39)
	110 mg (n = 41)	150 mg (n = 40)	
Any TEAE	34 (83)	34 (85)	30 (77)
Any TESAE	1 (2)	0	3 (8)
Any drug-related TESAE	0	0	0
Any grade 3 or 4 TEAE*	5 (12)	1 (3)	4 (10)
TEAEs leading to discontinuation	3 (7)	1 (3)	1 (3)
TEAE (EOSI), investigator-identified rash	0	1 (3)	0
Drug-related investigator-identified rash	0	0	0
Most frequent TEAEs (≥10% in any treatment arm)			
Upper respiratory tract infection	13 (32)	12 (30)	11 (28)
Nausea	6 (15)	6 (15)	7 (18)
Abdominal pain	4 (10)	9 (23)	4 (10)
Vomiting	4 (10)	6 (15)	1 (3)
Diarrhea	4 (10)	6 (15)	0
Headache	3 (7)	4 (10)	2 (5)
Back pain	1 (2)	4 (10)	1 (3)

EOSI, Event of special interest.

AEs were coded by using the Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA, version 19.1. Only TEAEs, defined as those events that occurred after initiation of study drug through the initiation of dosing in Part 2 or through the last dose of study drug in Part 1 plus 30 days for patients who did not continue into Part 2, were summarized.

The terms *upper respiratory tract infection*, *abdominal pain*, and *diarrhea* are medical concepts that include multiple preferred terms. The term *upper respiratory tract infection* includes the preferred terms *nasopharyngitis*, *upper respiratory tract infection*, and *viral upper respiratory tract infection*. The term *abdominal pain* includes the preferred terms *abdominal pain*, *abdominal discomfort*, *abdominal pain upper*, and *abdominal tenderness*. The term *diarrhea* includes the preferred terms *diarrhea* and *frequent bowel movement*.

*Grades 3 and 4 represent severe or life-threatening AEs, respectively.

De åpne forlengelsesstudiene av HELP-03 og APeX-2 identifiserte ikke nye bivirkninger av betydning (10;13).

Innsendt helseøkonomisk modell

Alvorlige (grad ≥ 3) behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE) (unntatt hendelser rapportert som HAE-anfall), rapportert i HELP-03-studien, som forekommer hos > 2 % av pasientene i en hvilken som helst behandlingsarm, ble inkludert i modellen. Der det var mulig, ble de samme eller lignende bivirkninger som var rapportert i publikasjonene for kliniske studier for berotralstat også inkludert i modellen. Definisjonen av AE (uønskede hendelser) varierte mellom studiene. Derfor, når bivirkninger ikke ble klassifisert etter grad, ble bivirkninger beskrevet som alvorlige (behandlingsfremkallende, behandlingsrelaterte bivirkninger) inkludert. Raten per sykklus for alvorlige TEAE var 1,09 % for lanadelumab Q4W (pga. økte leverenzymen), 0 % for lanadelumab Q2W og 0,21 % for berotralstat 150mg (pga. ubehag i brystet).

DMP sin vurdering

DMP har ikke vurdert om sikkerhetsprofilen til lanadelumab eller berotralstat er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelsene. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

Basert på preparatomtalene har både lanadelumab og berotralstat generelt en mild bivirkningsprofil. De vanligste bivirkningene (bivirkninger definert som svært vanlige, dvs. som forekom hos flere enn 10 % av studiepasientene) av berotralstat er magesmerter, diare og hodepine, som generelt var av lav alvorlighetsgrad. De medisinske fagekspertene bekrefter at magebivirkninger er kjent fra klinisk erfaring med berotralstat. Vanlige bivirkninger (forekom hos 1-10 % av pasientene) av berotralstat var oppkast/gastrosofageal refluks/flatulens, utslett og økt alaninaminotransferase og aspartataminotransferase.

Svært vanlige bivirkninger av lanadelumab var reaksjoner på injeksjonsstedet. Vanlige bivirkninger av lanadelumab var overfølsomhet (kløe, ubehag og kribling i tungen), svimmelhet, makulopapulært utslett, myalgi og økt alaninaminotransferase og aspartataminotransferase.

I HELP-03 ble det rapportert 6 alvorlige TEAE i lanadelumab Q4W-armen (blant 4 pasienter) og 2 alvorlige TEAE i Q2W-armen. Likevel inkluderer den økonomiske modellen bare 2 hendelser av økte leverenzymmer for Q4W-dosen i modellen. I APeX-2 del 1 ble det ikke rapportert om alvorlig TEAE for berotralstat 150 mg. Følgelig hentet Takeda frekvensen av alvorlige TEAE fra APeX-2 del 2 (forlengelsesstudien) der bare 1 alvorlig TEAE ble rapportert for berotralstat 150 mg (og 3 for berotralstat 110 mg). Selv om disse frekvensene ikke bør sammenlignes direkte på grunn av forskjellen i eksponeringstid; 182 dager for lanadelumab versus 336 dager for berotralstat, ser det ut til at frekvensen av alvorlige TEAE er høyere for lanadelumab. Det er uklart hvorfor bare økte leverenzymmer for lanadelumab og ubehag i brystet for berotralstat ble inkludert i modellen, men siden kostnadene ved bivirkninger er lave (kapittel 3.7.4) og nytteetap på grunn av bivirkninger ikke er inkludert i modellen, forventes ikke denne seleksjonsskjevheten å påvirke modellens resultater i stor grad.

DMP sin konklusjon om uønskede medisinske hendelser

Takeda har bare inkludert kostnader for økte leverenzymmer (lanadelumab) og ubehag i brystet (berotralstat) i den helseøkonomiske modellen, men DMP har ikke etterspurt ytterligere informasjon siden kostnader og helsetap knyttet til bivirkninger påvirker resultatet av analysen i liten grad i denne metodevurderingen.

3.6.4 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

I HELP-03 ble helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt ved hjelp av et EQ-5D-5L spørreskjema, som var et eksplorativt endepunkt i studien. Siden spørreskjemaene kun skulle besvares på dag 0, 98 og 182 i studien, mente Takeda at det ikke var egnet for å fange opp relevant effekt av lanadelumab, spesielt under anfallene. I tillegg var baseline EQ-5D-5L-skår (dag 0) høy for alle behandlinger, dvs. nær generell populasjonsskår, noe som Takeda mener at begrenset potensialet til å fange opp meningsfull forbedring i nyttevekter over tid (Tabell 20).

Tabell 20 EQ-5D-5L indeksdata fra HELP-03 (tabell 41 fra (18))

Treatment	Day 0	Day 98	Day 182
Pooled treatments	0.874 (n=124)	0.891 (n=117)	0.876 (n=115)
Lanadelumab 150mg q4w	0.839 (n=28)	0.869 (n=27)	0.889 (n=26)
Lanadelumab 300mg q4w	0.870 (n=28)	0.908 (n=28)	0.869 (n=28)
Lanadelumab 300mg q2w	0.888 (n=27)	0.914 (n=25)	0.874 (n=25)
Placebo	0.890 (n=41)	0.878 (n=37)	0.874 (n=36)

Key: q4w, every 4 weeks; q2w, every 2 weeks.

Takeda gjennomførte derfor et systematisk litteratursøk i februar 2023 for å identifisere andre kilder til HRQoL-data (Appendiks 2). To kilder ble beskrevet i innleveringen:

- Studien til Nordenfelt (19) – basert på en retrospektiv registerstudie av svenske pasienter med HAE. Pasientene fylte ut EQ-5D-5L spørreskjemaer for både anfallsfri tilstand og siste opplevde HAE-anfall. Svarprosenten var 74 % (103/139). 101 pasienter rapporterte en EQ-5D nåværende skår og 78 rapporterte en EQ-5D anfallsskår med signifikante forskjeller mellom de to tilstandene ($p < 0,0001$). Studien viste også at anfallsfrekvens hadde en negativ effekt på nyttevekten i anfallsfri tilstand. Pasienter med > 30 anfall i året hadde signifikant lavere nyttevekter i anfallsfri tilstand enn de med mindre hyppige anfall. Nyttvekter fra studien er presentert i Tabell 21.
- Studien av Aygören-Pürsün (20) – basert på HAE-BIOS-Europe-studien som inkluderte 111 pasienter fra Tyskland, Danmark og Spania. Den brukte en uvalidert tilnærming til mapping til EQ-5D-3L der egenomsorgs- og mobilitetsdomenene ble antatt å ikke være påvirket. Nyttvekter fra studien er presentert i Tabell 21.

Tabell 21 Nyttvekter fra litteraturen

Health State	Aygören-Pürsün (2016) (21)	Nordenfelt (2014) (19)
Baseline	0.722	0.825
Mild attack	0.613	0.755
Moderate attack	0.467	0.456
Severe attack	0.080	0.339
Average attack utility	0.444	0.512*
Age		-0.02205
Previous number of attacks		-0.0043

* En publisasjon rapporterer en verdi på 0,54 (22), mens en annen rapporterer 0,512 (19)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet. Takeda bruker livskvalitetsvekter knyttet til anfalls- og anfallsfri periode i modellen basert på nyttevekter fra studien til Nordenfelt, uavhengig av behandling. Modellen gir mulighet for å bruke ulike nyttevekter per alvorlighetsgrad. Men siden forskjellene i anfallsgrad mellom hver behandling er små (Tabell 22) og ingen sammenlignende data er tilgjengelig, velger Takeda å bruke en gjennomsnittlig anfallsnyttvekt per anfall i stedet. I tillegg er nyttevekter for anfallsfri periode justert for alder (nyttetap på 0,022 per 10 år) samt for antall anfall i en tidligere sykklus (nyttetap på 0,004 per anfall). Disse nyttetapene var hentet fra en regresjonsmodell basert på data på pasientnivå fra Nordenfelt-studien. Gjennomsnittlig lengde på et anfall på 1,11 dager er basert på HELP-03-data.

I modellen er det også mulig å bruke nyttevekter for en anfall- eller anfallsfri periode basert på Aygören-Pürsün, og nyttevekter for anfallsfri periode fra HELP-03. I dette tilfellet må nyttevekter for et anfall hentes enten fra Nordenfelt- eller fra Aygören-Pürsün-publikasjonen.

Tabell 22 Data på alvorlighetsgrad av anfall fra HELP-03

Attack severity	HELP-Study (Pooled)	Placebo	150mg Q4W	300mg Q4W	300mg Q2W	Riedl (2016)
Mild	324 (40%)	249 (44%)	21 (25%)	43 (41%)	11 (24%)	3,748 (37%)
Moderate	418 (52%)	272 (48%)	57 (68%)	57 (54%)	32 (70%)	4,734 (46%)
Severe	65 (8%)	51 (9%)	6 (7%)	5 (5%)	3 (7%)	1,764 (17%)
Total	807	572	84	105	46	10,246

Key: Q4W, every 4 weeks; Q2W, every two weeks. Definition of attacks in HELP-03:

- Mild: Transient or mild discomfort
- Moderate: Mild to moderate limitation in activity - some assistance needed
- Severe: Marked limitation in activity, assistance required

DMP sin vurdering

DMP er enig i at det er viktig å bruke kilder til nyttevekter som fanger opp livskvaliteten under anfallene. Det er en begrensning at HELP-03-studien ikke oppfylte dette kravet ettersom studien hovedsakelig fanget opp nyttevekter i den anfallsfrie perioden. Nyttevekter ble kun målt 3 ganger i HELP-03-studien, men DMP bemerker at svarprosenten var høy (Tabell 20), at nyttevektene ikke endret seg over tid, og at det ikke var noen forskjell mellom armene. Dette er kanskje ikke overraskende siden de aller fleste av pasientenes dager er anfallsfrie og de da er symptomfrie.

Takeda gjennomførte et systematisk litteratursøk (SLR) i februar 2023 i relevante databaser (Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycInfo). Søkestrategien anses som omfattende og inklusjonskriteriene (HAE Type I og II, alder ≥ 12 , studietype: økonomiske evalueringer, RCT, observasjonsstudier eller systematiske oversikter, ingen begrensninger i tid, språk, land, behandling) er relevante. Søket identifiserte 13 kvalifiserte studier. Nordenfelt- og Aygören-Pürsün-studiene ble av Takeda ansett som de mest relevante og representative for den norske befolkningen. Resultattabellen for SLR (Appendiks 2) viser også at de var de eneste studiene som målte nyttevekter ved bruk av EQ-5D, og som rapporterte nyttevekter separat for anfallsfri og anfallsperiode. Under metodevurderingsprosessen har DMP identifisert en publikasjon av Fijen et al publisert i august 2023 basert på den nederlandske HAE-populasjonen (23), som også kan anses som relevant.

Takeda bruker Nordenfelt-studien som hovedkilde til nyttevekter i modellen. Studien er basert på svenske HAE-pasienter, med gjennomsnittlig pasientalder tilsvarende som i HELP-03 (rundt 41 år). Totalt 103 svar fra 139 spørreskjemaer (74 %) ble analysert, noe som anses å være høy svarprosent. Studien ble imidlertid utført i 2011 før Cinryze og Orladeyo var tilgjengelig, slik at man kan stille spørsmål ved om resultatene er representative for i dag. Det bemerkes også at dette var en retrospektiv studie som gir risiko for hukommelseskjevhet (*recall bias*). Likevel erkjennes det at dette er en nasjonal kohortstudie basert på en nordisk befolkning, med et høyt antall på 78 deltakere som rapporterte EQ-5D anfallsscore. DMP benytter denne nyttevektkilden i den økonomiske modellen. DMP bruker også en samlet nyttevekt under anfall, uavhengig av alvorlighetsgraden, siden det ikke var store forskjeller i alvorlighetsgraden av

anfall mellom armene i HELP-03 og siden antall anfall var for lavt i lanadelumab-armene (Tabell 22), til å kunne gi et pålitelig estimat for en forskjell.-Det er avvik i rapporterte verdier av nyttevekter ved anfall fra Nordenfelt-studien. En publikasjon rapporterer en verdi på 0,54 (22), mens en annen rapporterer 0,512 (19). Ettersom sistnevnte publikasjon er fagfellevurdert, og verdien er brukt i evalueringene gjort av NICE (18;24), bruker DMP verdien på 0,512, samme som Takeda.

Verdiene i den alternative kilden, studien av Aygören-Pürsün, var basert på pasientsvar fra en undersøkelse av den menneskelige og sosioøkonomiske byrden av HAE. Disse svarene ble manuelt overført til respektive alvorlighetsnivåer under EQ-5D-3L-domene basert på vurdering fra fire kliniske eksperter. Denne metoden er ikke validert, og disse nyttevektene vil ikke bli brukt som hovedkilde i modellen. Verdiene fra Fijen-publikasjon er brukt i en scenarioanalyse (kapitel 4.1.3). I denne studien ble pasienter fra et nasjonalt referansesenter for HAE i Nederland (N = 88) kontaktet for å fylle ut spørreskjemaet EQ-5D-5L, som 69 pasienter svarte på, noe som resulterte i en høy svarprosent på 78 %. Designet, studiepopulasjonen og svarprosenten var derfor lik Nordenfelt-studien. Imidlertid ble poengsum under anfall bare gitt av 22 pasienter. I Fijen-studien var nyttetap under anfall større enn i Nordenfelt-studiet, noe som resulterer i en lavere IKER.

Aldersjustering av nyttevekter basert på regresjonsmodellen fra Nordenfelt-studien er ikke i tråd med retningslinjene som spesifiserer en justeringsindeks basert på den norske studien til Stavem et al (25). Men da verdien av koeffisienten er nesten lik aldersjustering fra Stavem, endrer ikke DMP Takedas tilnærming.

I tillegg til aldersjustering legger Takeda til et nyttetap på 0,0043 per anfall i forrige syklus, som også var basert på regresjonsmodellen fra Nordenfelt-studien. I HELP-03 ble det ikke observert noen endring i nyttevekter over tid, selv med den tydelige behandlingseffekten av lanadelumab versus placebo. Imidlertid erkjennes det at grunnlinjenyttevektene allerede var høye, noe som sannsynligvis gjorde det vanskelig å observere en forbedring i livskvalitet etter reduksjon av anfallsfrekvens (dvs. takeffekt). Det bemerkes også at det var en forskjell i anfallsfrie nyttevekter avhengig av anfallsfrekvensen i Nordenfelt-studien. Å legge til en reduksjon basert på antall anfall i forrige syklus virker derfor klinisk plausibelt.

Bruk av EQ-5D-5L er ikke i tråd med retningslinjene som spesifiserer at EQ-5D-3L er foretrukket. Imidlertid ble den britiske tariffen brukt til å verdisette 5L-poengsummene, i tråd med retningslinjene. DMP ba Takeda om å oppdatere den økonomiske modellen med nyttevekter konvertert fra 5L til 3L ved bruk av Hernández Alava-algoritmen (26). Dette resulterte i nyttevekter på 0,710 for anfallsfri periode og 0,377 under anfall (basert på alderskategori 35-45, og kjønnsfordeling på 52 % kvinner). Takeda har ikke konvertert nyttetap for anfall i forrige syklus, og aldersjustering på grunn av metodiske utfordringer. DMP er enig i at konvertering av små verdier gir usannsynlige resultater. For enkelhets skyld konverterte vi først baseline nytte på 0,825 samt reduserte baseline nytte med 0,022 (som representerer nyttetap for 10 år) fra 5L til 3L. Vi brukte differansen på 0,016 som et omregnet nyttetap per 10 års økning i alder. Tilsvarende var det konverterte nyttetapet for anfall i forrige syklus 0,003. Nyttevekter basert på EQ-5D-5L er testet i en scenarioanalyse. Det må understrekes at konvertering basert på aggregerte data (dvs. gjennomsnittlig nyttevekter) er usikkert og data på pasientnivå vil være å foretrekke. Dette er fordi at ved å bruke en gjennomsnittsverdi går mye av informasjonen tapt (fordeling av alder, kjønn, nyttevekter) og verdiene til parameterne (f.eks. båndbredde i Hernandez-algoritmen) må antas. Verdien av båndbredden kan i stor grad påvirke de konverterte nytteverdiene. Takeda brukte anbefalte båndbreddeverdier og dette støttes av DMP, men det fjerner ikke de nevnte begrensningene.

DMP sin konklusjon om helsenytt/helsetap

Alle kildene til nyttevekter har svakheter som tilfører usikkerhet i analysen. Mereffekten i analysen er likevel liten uansett valg av nyttevekter ettersom pasientene i begge armer har få anfall i utgangspunktet, og tiden som tilbringes i anfallstilstand er kort. DMP velger å benytte nyttevekter i anfallsfri tilstand og under anfall fra den eksterne Nordenfelt-studien, samt det modellerte nyttetapet på grunn av antall anfall i forrige syklus og aldersøkning slik Takeda har lagt til grunn i sitt innleverte base case. Nyttevektene konverteres fra EQ-5D-5L til 3L for å sikre konsistens mellom metodevurderinger. Nyttevekter som DMP bruker i modellen er 0,710 for anfallsfri periode, 0,377 under anfall, 0,016 som nyttetap per 10 års økning i alder (aldersjustering) og 0,003 som nyttetap for anfall i forrige syklus. Modelleringen kan ikke uten videre aksepteres i andre vurderinger.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell**3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator****Innsendt dokumentasjon**

Maksimal AUP er hentet fra DMP sine nettsider, og er oppsummert i Tabell 23. Anbefalt startdose for lanadelumab er 300 mg hver 2. uke. Hos pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall, kan dosereduksjon til 300 mg hver 4. uke vurderes, særlig ved lav kroppsvekt, i henhold til preparatomtalen. Berotralstat tas daglig (1 x 150 mg kapsel).

Tabell 23. Legemiddelkostnader for lanadelumab og berotralstat i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dosering	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. syklus (NOK)
Takhzyro (lanadelumab)	1 x 300 mg ferdigfylt sprøyte	300 mg SC/28 dager eller 300 mg SC/14 dager	141 900,24 kr	141 900,24 kr eller 283 800,48 kr
Orladeyo (berotralstat)	28 x 150 mg kapsler	1x 150 mg kapsel daglig	118 961,04 kr	118 961,04 kr

I den økonomiske modellen starter pasienter behandling med lanadelumab ved 300 mg Q2W doseringsregime. Siden protokollen for HELP-03-studien ikke inkluderte dosebytte, antas det i Takeda sin grunnanalyse at 44,4 % og 61 % av pasientene bytter til Q4W-dosering etter henholdsvis 6 og 12 måneder etter oppstart av behandling med lanadelumab. Takeda bruker en seponeringsfrekvens på 7,1 % for lanadelumab fra 6 måneder. For berotralstat bruker Takeda en seponeringsandel på 42 % fra syklus 3.

DMP sin vurdering

I tråd med DMP sine retningslinjer vil kostnadseffektivitetsresultater presenteres basert på maksimal AUP uten mva. og ikke med Takeda sine antagelser om rabatterte priser. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

HELP-03-studien var en firearmsstudie som inkluderte relevante doser av lanadelumab, 300 mg Q2W eller 300 mg Q4W. Som sådan er effektdataene for hver av dosene tilgjengelige og brukes i estimeringen av

den relative effekten. Studien tillot ikke doseringsendring, men i norsk klinisk praksis forventes neddosering, basert på preparatomtalen og innspill fra medisinske fageksperter. Takeda antar at 44,4 % av pasientene vil redusere dosen fra Q2W til Q4W etter 6 måneder, og at denne andelen øker til 61 % etter 12 måneder basert på HELP-03. Modellen bruker derfor vektet effekt og kostnader for begge doser. DMP er enig i den forutsetningen, se kapittel 3.4.3.

Som omtalt i kapittel 3.4.3 og 3.5.3 seponerer 7,1 % av pasientene lanadelumab ved 6 måneder og 42 % av pasientene seponerer berotralstat ved 3 måneder.

DMP sin konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

I tråd med DMP sine retningslinjer vil kostnadseffektivitetsresultater presenteres basert på maksimal AUP uten mva. Doseforutsetningene som er brukt for lanadelumab og berotralstat aksepteres.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Etterfølgende behandling (gitt som forebyggende behandling)

Takeda antar at pasienter som avbryter eller ikke når minst 50 % reduksjon i HAE-anfallsfrekvens, vil få påfølgende behandling med C1-hemmer hver 3.-4. dag. Basert på data fra Reseptregisteret, estimerte Takeda at rundt 30-35 pasienter (antas å representere pasienter kvalifisert for langtidsforebyggende behandling) fikk C1-hemmer (hovedsakelig Berinert) mellom 2017 og 2020, og antok at 14 % vil få 1500 IE Cinryze IV, og 86 % vil få 1500 IE Berinert IV to ganger i uken. Basert på salgsdata resulterte ikke introduksjonen av berotralstat fra desember 2020 i noen særlig reduksjon i bruken av C1-hemmere og ikatibant.

Kostnaden per pakning med C1-hemmer er vist i Tabell 24. Doseringen av C1-hemmer er basert på Takedas estimater av individuelle pasientdata om bruk av HAE-behandling (antall pakninger) fra Reseptregisteret (2017-2020), og bekreftet av klinikere Takeda har vært i kontakt med. Ved beregning av kostnaden for Berinert IV som doseres basert på pasientvekt, antas svinn som standard. Dette forutsetter ingen deling av hetteglass og kostnaden for et fullt hetteglass benyttes selv når ikke hetteglasset er brukt. For Cinryze er oppdosering fra 8 x 1000 IE til 17,5 x 1000 IE per syklus tillatt i den økonomiske modellen, noe som resulterer i en gjennomsnittlig dose på 1500 IE to ganger i uken.

Tabell 24. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: www.dmp.no) basert på dosering i den økonomiske modellen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. syklus (NOK)
Cinryze IV	2 x 500 IE	1500 IE IV/3,5 dager	12 495.36 kr	149 944 kr*
Berinert IV	1 x 1500 IE	20 IE/kg IV/3,5 dager	18 611.76 kr	162 195 kr**
Berinert IV	1 x 500 IE	20 IE/kg IV/3,5 dager	6 272.72 kr	
C1-hemmer totalt				160 445 kr***

Doseringsintervall på 3,5 dager benyttet som midtpunkt for dosering hver 3. eller 4. dag

*medregnet oppdosering, **basert på pasientvekt fra HELP-03. Svinn ble beregnet ved *method of moments*, ***vektet sum av Cinryze (14 %) og Berinert (86 %).

Akutt anfallsbehandling

Basert på HELP-03-data antok Takeda at 85 % av anfallene vil kreve behandling i hver arm. Fordelingen av ulike behandlinger mottatt i akuttsettingen for hver profylaktisk behandling er gitt i Tabell 25 og kostnadene for disse er presentert i Tabell 26.

Tabell 25 Fordeling av akuttbehandling per arm

	% patients receiving acute treatments		
	Icatibant (Firazyr)	Nano-filtered C1-INH (Cinryze IV)	Plasma derived C1-INH (Berinert IV)
Lanadelumab 300mg Q4W	37.99 %	23.02 %	34.96 %
Lanadelumab 300mg Q2W	37.99 %	23.02 %	34.96 %
Berotrastat	37.99 %	23.02 %	34.96 %

Key: C1-INH, C1-inhibitor; IV, intravenous; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SC, subcutaneous.

Tabell 26 Kostnader relatert til akuttbehandling (kilde:www.dmp.no) basert på dosering i den økonomiske modellen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. anfall (NOK)
Cinryze IV	2 x 500 IE	1000 IE – IV/anfall	12 495.36 kr	12 495.36 kr
Berinert IV	1 x 1500 IE	20 IE/kg – IV/anfall	18 611.76 kr	21 747 kr*
Berinert IV	1 x 500 IE	20 IE/kg – IV/anfall	6 272.72 kr	
Icatibant	1 x 30 mg	30 mg – SC/anfall	17 264,4 kr	17 264.4 kr

*Basert på pasientvekt fra HELP-03. Svinn ble beregnet ved *method of moments*

DMP sin vurderingEtterfølgende behandling

I den økonomiske modellen får pasientene C1-hemmer som etterfølgende behandling i begge armer.

I norsk klinisk praksis starter pasienter som mestrer IV selvadministrasjon opp med C1-hemmer om berotrastat ikke kan benyttes. Berinert IV er benyttet den senere tid ihht. RHF-anbudet, men i gjeldende avtale fra 1. februar 2024 er Cinryze rangert foran Berinert IV til langtidsforebyggende behandling (27). Men ikke alle ønsker IV selvadministrasjon og fortsetter da i stedet med ikatibant SC som akutt anfallsbehandling. Disse pasientene trenger ofte 2-3 ikatibant sprøyter for å behandle et anfall. De medisinske fagekspertene antar at de som seponerer lanadelumab vil få berotrastat eller C1-hemmer som langtidsforebyggende behandling eller kun akuttbehandling med ikatibant. Hvor mange som får kun ikatibant er imidlertid svært usikkert.

Takeda brukte en gjennomsnittlig dose for Cinryze på 1500 IE to ganger per uke utfra egne estimater på data fra Reseptregisteret (2017-2020), og bekreftet av klinikere Takeda har vært i kontakt med. Resultatene fra Reseptregisteret var imidlertid hovedsakelig basert på Berinert. I preparatomtalen for Cinryze er anbefalt startdose 1000 IE hver 3. eller 4. dag (28). Det står videre at individuell justering av doseringsintervallet kan være nødvendig. De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med har lite erfaring med Cinryze da den kom øverst på anbudslisten 1. februar i år. De forskriver 1000 IE i henhold

til preparatomtalen, og antar at noen vil gå opp i dose til 1500 IE 2 ganger per uke, men at de fleste pasienter vil bruke 1000 IE 2 ganger per uke. Dosering på 1000 IE to ganger per uke er også angitt i HAE-anbudet ved forebyggende behandling (LIS2499a), og ligger til grunn for relativ effekt i NMA. DMP godtar derfor ikke Takedas antakelse om 1500 IE, og endrer til 1000 IE to ganger per uke. Dosen på 1500 IE er testet i et scenario (kapittel 4.1.3).

DMP er enig i at forutsetningene som benyttes av Takeda er relevante for dagens praksis, men bemerker at i gjeldende RHF-anbud foretrekkes Cinryze fremfor Berinert, etter berotralstat. DMP endrer andelene av C1-hemmer til at alle pasientene som skal ha C1-hemmer vil motta Cinryze. Dette er en antagelse basert på anbefalingene i HAE-anbudet. Fremtidig fordeling av C1-hemmere er imidlertid usikker. DMP presenterer en scenarioanalyse med 80 % Berinert og 20 % Cinryze som representerer dagens fordeling av C1-hemmere. En dose på 1000 IE to ganger per uke brukes for Berinert i tråd med dosen for Cinryze i hovedanalysen og i tråd med angitt dosering i anbudet, mens i et annet scenario settes Berinertdosen til 1500 IE i tråd med den antatt mest brukte doseringen i klinisk praksis.

Akutt anfallsbehandling

De medisinske fagekspertene er enig i at det er rimelig å anta at 85 % av anfallene krever behandling i klinisk praksis, men fordelingen av akuttbehandling i norsk klinisk praksis er forskjellig fra HELP-03, da 75 % av pasienter vil bruke ikatibant, og bare 25 % vil bruke C1-hemmer i klinisk praksis. Gitt gjeldende RHF-anbud (fra 1. februar 2024) vil Cinryze (i en dose på 1500 IE) erstatte Berinert IV (i en dose på 1500 IE). Ifølge de medisinske fagekspertene trenger pasientene ofte 2-3 ikatibant sprøyter for å kupere et anfall. DMP har følgelig endret innstillingene i modellen for å gjenspeile klinisk praksis.

DMP sin konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP endrer andeler for etterfølgende behandling fra 14 % for Cinryze og 86 % for Berinert IV i Takeda sin grunnanalyse til 100 % Cinryze ettersom dette er anbudsvinner. Dosering av Cinryze endres fra 1500 IE to ganger per uke til 1000 IE to ganger per uke for å samsvare med de medisinske fagekspertenes antakelser, doseringen som ligger til grunn for relativ effekt (ivaretar intern validitet) og med anbefalt dosering i preparatomtalen. Denne endringen øker IKER på grunn av lavere maksimal AUP for Cinryze.

DMP endrer andeler for akuttbehandling fra 38 % for ikatibant, 23 % for Cinryze IV og 35 % for Berinert IV i Takeda sin grunnanalyse til 75 % for ikatibant og 25 % for Cinryze. Dosering av Cinryze økes fra 1000 IE til 1500 IE, og dosering av ikatibant økes fra 1 til 2,5 x 30 mg, noe som øker kostnader i komparator-armen og dermed reduserer IKER.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Lanadelumab gis subkutant (SC), mens berotralstat er oral og Cinryze og Berinert er intravenøse (IV) behandlinger. Som standard i modellen, antas alle pasienter å selv administrere både SC- og IV-behandlinger. Det forutsettes ikke tilleggskostnader, som opplæring og kostnader for utstyr til egenadministrasjon. En mulighet for å legge til administrasjonskostnader på 265 kr for SC eller IV administrasjon (basert på 15 min tid til spesialsykepleier, 600 kr/time, [Enhetskostnadsdatabasen](#)) er tilgjengelig i modellen.

DMP sin vurdering

DMP er enig i at de fleste pasienter administrerer C1-hemmer selv, etter opplæring. Å legge til en engangskostnad for opplæring er ikke et alternativ i modellen, men gitt antatt lav kostnad har ikke DMP utredet dette nærmere.

DMP sin konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som Takeda.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger (unntatt rapporterte HAE-anfall) som forekom hos > 2 % av pasientene er inkludert i modellen. Takeda inkluderte kostnadene for økte leverenzymmer og ubehag i brystet i modellen. Raten per syklus ble kalkulert basert på antall AE-hendelser og eksponeringstiden i de kliniske studiene (13;16).

AE-kostnader ble hentet fra [Enhetskostnadsdatabasen](#) og er basert på kostnaden for et fastlegebesøk på 732 kr (2 besøk av 366 kr hver). Totale AE-kostnader per arm er presentert i Tabell 27.

Tabell 27. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene

	Total kostnad (NOK)
lanadelumab	1331 kr
berotralstat	1348 kr

DMP sin vurdering

Bivirkningskostnader har svært lite å si for analysens resultat, og er ikke vurdert inngående.

DMP sin konklusjon om kostnader ved bivirkninger

DMP legger til grunn de samme forutsetningene som Takeda.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

I tillegg til legemiddelkostnadene forbundet med et anfall, kan det også være behov for fastlegebesøk, behandling ved legevakt eller sykehusinnleggelse avhengig av alvorlighetsgraden av anfallet. Andeler pasienter som trengte hver av disse ble antatt å være lik mellom armene, da modellen ikke tok hensyn til anfallets alvorlighetsgrad. Takeda brukte data fra Helbert et al., 2013 (29) som hovedkilde for andeler, og data fra Wilson et al., 2010 (30) i en scenarioanalyse (Tabell 37). Egenadministrasjon av akuttbehandling antas å ikke være forbundet med administrasjonskostnader, da dette allerede fanges opp i kostnadene ved lege, akuttmottak og sykehusbesøk.

Tabell 28 Andel av pasienter som krever fastlegebesøk, legevakt eller sykehusinnleggelse

	Wilson et al. 2010 (30)	Helbert et al. 2013 (29)
Percentage of HAE attacks requiring hospitalisation	10.26% (31)	18,63%*
Percentage of HAE attacks requiring emergency room visit only	17.42% (31)	18,63%
Percentage of HAE attacks requiring physician visit	10.74% (31)	0%

* According to Helbert et al. 2013, the HAE patients had a difference in mean number of hospital visits per patient of 1.52 compared to controls. Based on the modelled annual number of attacks (for C1-inhibitor), this equates to 18.63% of attacks requiring hospitalisation.

Kostnader for sykehusinnleggelse og legevakt ble hentet fra Enhetskostnadsdatabasen, og er presentert i Tabell 29. En innleggelsesvarighet på 1,36 dager basert på Helbert et al, 2013 (29) ble brukt i modellen.

Tabell 29 Norske kostnader til sykehusinnleggelse, legevakt og fastlegebesøk

Reference cost code/details	Description	Cost used in model
Liggedøgn - Generelt. Inflated to 2023 Costs. Fra Enhetsdatabasen (www.dmp.no)	Hospitalization	20 427 kr
DRG-liste: 9160	Emergency room visit	3 068 kr
Konsultasjon Legebesøk (Allmenn). Assumed as 2x physician visit cost (366 NOK) Fra Enhetsdatabasen (www.dmp.no)	Physician visit	732 kr

Videre antas monitoreringskostnadene å være null i modellen, da klinisk erfaring tilsier at pasientene sjelden har behov for overvåkingsbesøk/-tester, ifølge Takeda. Overvåkingskostnader var derfor ikke forventet å ha innvirkning på resultatene.

DMP sin vurdering

Kildene for behov for legebesøk, legevaktsbesøk eller sykehusinnleggelse er basert på HAE-pasienter fra Storbritannia og er gamle. Dagens behandlingsalternativ er blitt betydelig forbedret med tanke på disse parametrene. Ifølge medisinske fageksperter har HAE-pasienter legemidler til akutt anfallsbehandling tilgjengelig hjemme, og de vurderer at tallene i publikasjonene ovenfor overvurderer andelen. De mener at hos pasienter over 18 år, krever bare ca. 5 % av anfallene sykehusinnleggelse, ca. 5 % av anfallene kan kreve legevakt alene, og ca. 3 % krever fastlegekontakt. Norske HAE-pasienter går til fast årlig kontroll hos HAE-spesialist. De har også mulighet til å ta kontakt direkte med HAE-spesialist eller hudlege på telefon om de har spørsmål. DMP har følgelig endret andeler i modellen for å gjenspeile klinisk praksis. Kostnadene og lengden på sykehusoppholdet aksepteres.

DMP sin konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Takeda, men reduserer andeler av anfallene som krever sykehusinnleggelse, akuttmottak og fastlegebesøk til henholdsvis 5 %, 5 % og 3 % i modellen. Denne endringen øker IKER betraktelig på grunn av reduserte kostnader i komparatorarmen.

3.7.6 Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Takeda inkluderte ikke transportkostnader knyttet til behandling. Pasienter og deres pårørendes tidsbruk ved behandling ble heller ikke vurdert i grunnanalysen. Mulighet for å inkludere disse kostnadene er imidlertid tilgjengelig i modellen. For hvert helsebesøk er det antatt to timers besøkstid (verdi til 359 kr per time), og én kilometer reiseavstand (verdi til 820 kr per km).

DMP sin vurdering

Takeda har ekskludert kostnader til transport og tidsbruk knyttet til behandling. Siden lanadelumab og berotrastat administreres hjemme, er forskjellene i indirekte kostnader små og hovedsakelig drevet av sykehus-/legevaktsbesøk ved anfall. Å legge til disse kostnadene har liten innvirkning på resultatene.

DMP sin konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som Takeda og ekskluderer indirekte kostnader.

4 Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 30. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Lanadelumab	Berotrastat	Differanse
Totale kostnader (NOK)	52 430 851	39 159 795	13 271 056
Totale QALYs	15,95	15,80	0,15
Totale leveår	19,93	19,93	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			87 342 574
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NA

4.1.2 DMP sin hovedanalyse

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Takeda sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Takeda sin grunnanalyse (kumulativt, virkning av enkeltendring i parentes), og som inngår i DMP sin hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Takeda sin grunnanalyse	DMP sin hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Takeda sin grunnanalyse				87 342 574
Nyttevekter	EQ-5D-5L	Konvertert til EQ-5D-3L	3.6.4	88 855 808 (+1 513 234)
Etterfølgende behandling	Andel av C1-hemmer: 14%-86% for Cinryze IV-Berinert IV	Andel av C1-hemmer: 100% for Cinryze IV	3.7.2	94 699 462 (+5 843 654)
Etterfølgende behandling	Dosering av Cinryze: 1500 IE to ganger per uke	Dosering av Cinryze: 1000 IE to ganger per uke	3.7.2	125 236 984 (+30 537 522)
Akuttbehandling	Andel: 38 % for ikatibant, 23 % for Cinryze IV og 35 % for Berinert IV	Andel: 75 % for ikatibant, 25 % for Cinryze IV	3.7.2	126 443 212 (+1 206 228)
Akuttbehandling	Dosering: 1000 IE Cinryze per anfall, 1 x 30 mg ikatibant per anfall	Dosering: 1500 IE Cinryze per anfall, 2,5 x 30 mg ikatibant per anfall	3.7.2	111 384 794 (-15 058 418)
Andel anfall som krever helsetjenesteressurser	Sykehusinnleggelse 19 %, legevakt 19 %, fastlege 0 %	Sykehusinnleggelse 5 %, legevakt 5 %, fastlege 3 %	3.7.5	114 731 089 (+3 346 295)

Resultater fra DMP sin hovedanalyse:

Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMP sin hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Lanadelumab	Berotrastat	Differanse
Totale kostnader (NOK)	51 995 717	34 860 060	17 135 657
Totale QALYs	13,77	13,62	0,15
Totale leveår	19,93	19,93	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			114 731 089
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NA

Tabell 33 Kostnadsfordeling. Legemiddelkostnader er basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Lanadelumab	Berotrastat	Differanse
Profylaksekostnader			

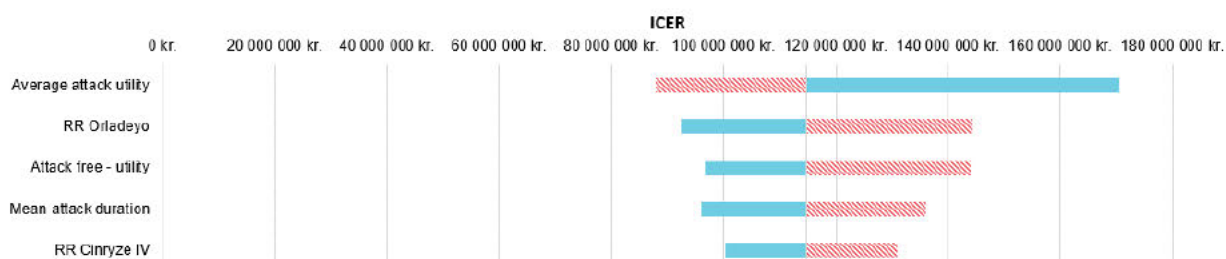
Innkjøpskostnader for legemidler	50 173 017 kr.	28 878 291 kr.	21 294 726 kr.
Administrasjonskostnader	0 kr.	0 kr.	0 kr.
Kostnader ved uønskede hendelser	1 331 kr.	1 348 kr.	-17 kr.
Anfallsrelaterte kostnader			
Behandlingskostnader	1 735 095 kr.	5 706 714 kr.	-3 971 619 kr.
Sykehusinnleggelseskostnader	76 614 kr.	251 984 kr.	-175 369 kr.
Kostnader for akuttmottak	8 450 kr.	17 488 kr.	-9 039 kr.
Kostnader for fastlege	1 210 kr.	4 235 kr.	-3 025 kr.

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I Takeda sin modell for enveis sensitivitetsanalyser basert på input fra DMP sin hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Nyttevekt under anfall
- Rate ratio for antall anfall
- Nyttevekt i anfallsfri periode
- Varighet av et anfall



Figur 12 Tornadodiagram som viser de seks parametere som gir størst utslag på IKER ved DMP sin hovedanalyse.

Scenarioanalyser

I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMP sin hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige antagelser.

Tabell 34: Scenarioanalyser på DMP sin hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mv. a.

Parameter/ forutsetning	DMP sin hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse
IKER i DMP sin hovedanalyse			114 731 089

1	Lanadelumab-doseringsintervall	Basert på HELP-03 effektdata; 44,4 % av pasientene står på Q4W-dosering etter 6 mnd og 61 % etter 12 mnd.	Basert på <i>real-world</i> -studien INTEGRATED	94 803 114
2	Lanadelumab-doseringsintervall	Basert på HELP-03 effektdata: 44,4 % av pasientene står på Q4W-dosering etter 6 mnd, 61 % etter 12 mnd.	Basert på HELP-03 effektdata: 44,4 % av pasientene står på Q4W-dosering etter 6 mnd.	150 829 412
3	Antall anfall i lanadelumab-gruppen	Basert på Q2W og Q4W-dosene fra HELP-03	Basert på Q2W-dosen fra HELP-03 <i>Kostnadene for lanadelumab reflekterer fortsatt endringen fra Q2W til Q4W-doseringen</i>	114 621 435
4	Antall anfall i berotralstat-gruppen	Basert på rate ratio på 4,348 for berotralstat vs lanadelumab Q2W	Rate ratio på 1,81 (nedre grense for 95 % konfidensintervall)	283 968 598
5	Antall anfall i berotralstat-gruppen	Rate ratio på 4,348 for berotralstat vs lanadelumab Q2W	Rate ratio på 10,00 (øvre grense for 95 % konfidensintervall)	37 718 434
6	Antall anfall med etterfølgende C1-hemmer som forebyggende behandling	Basert på rate ratio på 3,704 for C1-hemmer vs lanadelumab Q2W	Rate ratio på 1,563 (nedre grense for 95 % konfidensintervall)	180 791 894
7	Antall anfall med etterfølgende C1-hemmer som forebyggende behandling	Basert på rate ratio på 3,704 for C1-hemmer vs lanadelumab Q2W	Rate ratio på 9,091 (øvre grense for 95 % konfidensintervall)	51 865 761
8	Antall anfall med etterfølgende C1-hemmer som forebyggende behandling	Basert på rate ratio på 3,704 for C1-hemmer vs lanadelumab Q2W	Rate ratio på 1, basert på at DMP ikke kunne etablere relativ effekt mellom C1-hemmere og lanadelumab i ID2018_093.	209 877 369
9	Dosering av Cinryze som forebyggende behandling	1000 IE basert på preparatomtalen	1500 IE basert på pasientregister	84 193 568
10	Fordeling av Berinert og Cinryze som etterfølgende behandling og akuttbehandling	100 % Cinryze i tråd med gjeldende anbud	80 % Berinert, 20 % Cinryze basert på dagens fordeling 1000 IE er brukt for Berinert og Cinryze	111 535 061 85 034 962

			1000 IE er brukt for Cinryze, 1500 IE for Berinert	
11	Kilde til nyttevekter	Nordenfelt- publikasjonen (konvertert til 3L): Anfallsfri periode: 0,710 Under anfall (uavhengig av alvorlighetsgrad): 0,377	Fijen-publikasjonen (konvertert til 3L): Total populasjon (N = 69): Anfallsfri periode: 0,75 Under anfall: 0,28 (N = 22) De som hadde anfall i studien (N = 22): Anfallsfri periode: 0,61 Under anfall: 0,28 (N = 22) <i>Nyttetap for antall anfall i forrige syklus, og nyttetap per 10 års aldersøkning fra Nordenfelt-publikasjonen</i>	86 058 757 116 258 346
12	Nyttevekt spørreskjema	EQ-5D-3L	EQ-5D-5L	112 777 193
13	Varighet av et anfall	1,11 dager (basert på HELP-03)	1,25 dager	104 018 030

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. og 2. Lanadelumab-doseringsintervall: I hovedanalysen ble det antatt at 44,4 % av pasientene bytter fra lanadelumab Q2W til Q4W etter 6 måneder, og at 61 % vil få lanadelumab Q4W etter 12 måneder. I scenarioanalysen brukes *real-world*-data for dosereduksjon av lanadelumab basert på observasjonsstudien INTEGRATED. Utslag på IKER er betydelig.

De norske pasientene har i gjennomsnitt høyere anfallsfrekvens enn studiepasientene i HELP-03, gitt oppstartskravet for dagens behandling, som er minst 1 alvorlig anfall per uke. Om dette evt. medfører høyere andel alvorlige anfall og om det har betydning for andelen pasienter som vil få dosereduksjon er ikke kjent. På grunn av studiedesignet i HELP-03 er det ikke mulig å si om pasienter med alvorligere anfall evt. i mindre grad kan få redusert dosering. Et scenario hvor bare 44,4 % av pasienter står på Q4W-doseringsintervall ved 6 mnd. og resten av tidshorizonten økte IKER betydelig.

3. Antall anfall i lanadelumab-gruppen: Effekten i lanadelumab-gruppen i den økonomiske modellen er basert på en blanding av effektdata fra både Q4W og Q2W-doser fra HELP-03-studien. Takeda hevder at bruk av denne tilnærmingen undervurderer den virkelige effekten av lanadelumab siden pasienter starter på Q2W-dosen, og bare pasienter som blir anfallsfrie bytter til Q4W i klinisk praksis. Q4W-armen i HELP-03 ble lagt til for studieformål, og er på grunn av dårligere effekt ikke godkjent som en startdose. DMP erkjenner de argumentene, og kjører et scenario i modellen der effekten av lanadelumab kun er basert på Q2W-armen fra HELP-03, mens kostnadene tar hensyn til doseendring. Utslag på IKER var minimalt.

4 og 5. Antall anfall i berotralstat-gruppen: I hovedanalysene bruker DMP en rate ratio på 4,348 (samme som 1/0,23), som er utledet fra sammenligningen mellom berotralstat og lanadelumab Q2W, for å beregne antall anfall i berotralstat-gruppen. Imidlertid har rate ratioen på 4,348 bredt 95 %

konfidensintervall (1,81-10,00), som gjenspeiler usikkerheten rundt dette estimatet. DMP tester verdiene til konfidensintervallene i de to scenariene for å synliggjøre IKERs følsomhet for verdien av rate ratio. Verdiene i seg selv er ekstreme og lite sannsynlige.

6, 7 og 8. Antall anfall med etterfølgende C1-hemmer, forebyggende behandling. Pasienter som avslutter behandling med lanadelumab eller berotralstat, får C1-hemmer i den økonomiske modellen. I hovedanalysene bruker DMP en rate ratio på 3,704 (samme som 1/0,27) som utledet fra sammenligningen mellom C1-hemmer og lanadelumab Q2W for å beregne antall anfall i C1-hemmergruppen. Imidlertid har rate ratioen på 3,704 bredt 95 % konfidensintervallet (1,563-9,091) som gjenspeiler usikkerheten rundt dette estimatet. DMP tester verdiene til konfidensintervallet i de to scenariene for å synliggjøre IKERs følsomhet for verdien av rate ratio. Verdiene i seg selv er ekstreme og lite sannsynlige. For å reflektere konklusjonene fra den forrige metodevurderingen av lanadelumab ([ID2018_093](#)) der den relative effekten ikke kunne fastslås, tester DMP en RaR på 1 (dvs. lik effekt av C1-hemmer og lanadelumab). Utslag på IKER er betydelig.

9. Dosering av Cinryze som forebyggende behandling. Takeda brukte en gjennomsnittsdose for Cinryze på 1500 IE to ganger per uke basert på tall fra Reseptregisteret (2017-2020) som hovedsakelig var basert på Berinert, og bekreftet av klinikere Takeda hadde vært i kontakt med. I preparatomtalen er anbefalt startdose 1000 IE hver 3. eller 4. dag (28). Det står videre i preparatomtalen at individuell justering av doseringsintervallet kan være nødvendig. Dosering på 1000 IE to ganger per uke er også angitt i [RHF-anbudet](#) og er brukt i kilden for effekt i NMA-en. De medisinske fagekspertene antar at 1000 IE er den dosen som de fleste pasientene vil bruke. DMP brukte 1000 IE i hovedanalysen, men tester dosen på 1500 IE i scenarier. Utslag på IKER er betydelig.

10. Fordeling av Berinert og Cinryze som etterfølgende behandling. I hovedanalysen antar DMP at Cinryze benyttes som etterfølgende behandling hos pasienter som avslutter behandling, i tråd med at Cinryze er rangert før Berinert i gjeldende anbud. Det er usikkert hvor raskt bruken av Cinryze vil øke i henhold til anbudet, dersom det hovedsakelig vil benyttes av nye pasienter. I scenariet antas Berinert som etterfølgende behandling hos 80 % av pasientene, som et anslag som representerer dagens fordeling. Dosen som brukes i scenarioet er 1000 IE to ganger per uke i tråd med hovedanalysen og dosering i anbud. Både 1000 IE og 1500 IE er vanlige doser av Berinert ifølge de medisinske fagekspertene. En dose på 1500 IE for Berinert testes også i et tilleggsscenario.

11. Kilden til nyttevekter: I hovedanalysen ble nyttevekter basert på Nordenfelt-publikasjonen brukt på grunn av størrelsen på databasen, representativiteten til den nordiske befolkningen og granulariteten til data. DMP har identifisert en nyere kilde til nytteedata basert på den nederlandske HAE-populasjonen (23). Pasienter fra et nasjonalt referansesenter (N = 88) ble kontaktet for å fylle ut spørreskjemaet EQ-5D-5L, som 69 pasienter svarte på, noe som resulterte i en høy svarprosent på 78 %. Designet, studiepopulasjonen og svarprosenten var derfor lik Nordenfelt-studien. Imidlertid ble poengsummen under anfallet bare gitt av 22 pasienter. I Fijen-studien ble nyttetap under anfall større enn i Nordenfelt-studiet, noe som resulterer i en lavere IKER. Kilden ble ikke brukt som primærkilde på grunn av den lille utvalgsstørrelsen. Utslag på IKER var liten eller moderat.

12. Nyttvekt spørreskjema: Nordenfelt-studien brukte EQ-5D-5L som et instrument for å måle livskvalitet hos HAE-pasienter. Siden EQ-5D-3L instrumentet er det foretrukne instrumentet i våre retningslinjer, ble de konverterte verdiene brukt i DMP sin hovedanalyse for samsvar med andre metodevurderinger. Etersom konverteringen ble gjort på sammenslåtte nytteverdier på grunn av mangel på EQ-5D-5L-skåre på pasientnivå, noe som gir risiko for tap av informasjon, testet DMP virkningen av de

ukonverterte 5L-verdiene. Utslag på IKER var liten, men bruken av 3L-verdiene påvirker beregningene av absolutt prognosetap (APT, se kapittel 4.3). Med 5L er APT 2, og med 3L er APT 7.

13. Varighet av et anfall: I hovedanalysen ble lengden på et anfall på 1,11 dager hentet fra HELP-03. Ettersom 85 % av pasientene i studien ble behandlet ved et anfall, var lengden kortere enn hvis det ikke ble behandlet. Selv en liten økning i lengden på et anfall til tilfeldige 1,25 dager har moderat innvirkning på resultatene.

4.2 DMP sin vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for lanadelumab sammenlignet med berotralstat, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

115 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Lanadelumab påvirket ikke forventet levetid sammenlignet med berotralstat.

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til hovedanalysen (se kapittel 4.1.3). Parametere som har stor innvirkning på IKER er doseringsintervallet for lanadelumab, størrelse på behandlingseffekten på antall anfall, doseringen av Cinryze som etterfølgende behandling og varigheten av et anfall.

DMP vurderer at lanadelumab trolig har en mereffekt sammenlignet med berotralstat. Størrelsen av den relative effekten er imidlertid beregnet via en NMA som gir usikre estimater blant annet grunnet lavt antall pasienter i studiene og ulikheter i studien når det gjelder anfallsrapportering. Ekstrapolering av effekt utover studieperioden til de randomiserte studiene på 24/26 uker medfører ytterligere usikkerhet.

Beregnet nyttegevinst er svært lav (0,15 QALY), som følge av at samlet tid en pasient opplever anfall totalt sett er kort. Dette gjør at IKER-brøken er særlig sensitiv til endringer i kostnader og nytte.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Det tillegges også usikkerhet at kostnadseffektiviteten av lanadelumab som forebyggende behandling mot HAE i denne metodevurderingen kun er beregnet relativt til berotralstat. Lanadelumab kan også være aktuelt for en del pasienter som i dag bruker C1-hemmere. I tillegg bemerkes det at pasienter med HAE er en svært heterogen pasientgruppe, hvor det er viktig med rom for individuelle tilpasninger i behandlingsvalg. I tillegg til effekt hensyntas faktorer som administrasjonsintervall og -måte. Mange pasienter har også tilfredsstillende effekt med dagens behandlingalternativer, IV C1-hemmer og berotralstat.

4.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med berotralstat. Nærmere omtale finnes i Appendiks 5.

Tabell 35 DMP sin beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	41
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	34,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	27,82
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7,1

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7 QALY. DMP mener det er usikkerhet knyttet til estimatet fordi nyttevektene brukt i analysen er konvertert fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L basert på aggregerte data. Dersom APT beregnes med ED-5D-5L nyttevekter, blir APT 2.

5 Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Takhzyro ved HAE i Norge

Ifølge de medisinske fagekspertene som DMP har kontaktet, er det trolig rundt 200 HAE-pasienter i Norge, men ikke alle er diagnostisert. Basert på blant annet salgstall fra Reseptregisteret antar DMP at rundt 160 pasienter behandles for HAE i Norge i dag. En av de medisinske fagekspertene anslår videre at 35 % av HAE-pasientene på landsbasis i dag kan være aktuelle for langtidsforebyggende behandling, basert på samme krav til oppstart som for berotralstat (minst 1 alvorlig anfall per uke). 35 % utgjør 56 pasienter. Noen av disse vil være barn under 12 år, som ikke er omfattet av denne metodevurderingen, men det det utgjør trolig et fåtall.

Takeda går ut ifra at 38 pasienter i dag bruker Orladeyo (berotralstat), basert på gjennomsnittlig salgstall fra en markedsanalyse (fra april 2022 (starten av HAE-anbudet) til april 2023). Orladeyo er førstevalg som langtidsforebyggende behandling ifølge RHF-anbefalingen og er kun indisert som langtidsforebyggende behandling av HAE.

DMP forventer en relativt rask overgang til Takhzyro fordi det foreligger evidens som tilsier bedre effekt enn berotralstat, og antar en markedsandel på 70 % for Takhzyro allerede i første år dersom Takhzyro innføres, og en gradvis økning i påfølgende år. Forutsatt at de samme start- og stoppkriteriene som gjelder for Orladeyo vil gjelde for Takhzyro, har DMP lagt til grunn pasientantallene som er vist i Tabell 36. Det antas at det totale pasientantallet er stabilt.

Tabell 36. Totalt antall pasienter de første fem årene i DMPs budsjettberegninger

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Takhzyro, dersom Takhzyro blir innført	27	29	31	33	34
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Orladeyo, dersom Takhzyro blir innført	11	9	7	5	4
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Orladeyo, dersom Takhzyro IKKE blir innført	38	38	38	38	38

Totalt antall pasienter som er aktuelle for behandling med Takhzyro er imidlertid usikkert. De medisinske fagekspertene tenker at antallet potensielt er høyere enn antall som bruker berotralstat i dag dersom flere opplever effekt av lanadelumab enn berotralstat, slik det er grunn til å tro fra effektdataene. Med DMP sin antakelse om totalt 56 pasienter som er aktuelle for forebyggende behandling, vil det i tillegg til de 38 pasientene som i dag får berotralstat bety at det er ytterligere 18 pasienter som kan være aktuelle for behandling med Takhzyro. Dette er pasienter som ikke har fått god nok effekt av berotralstat, har seponert berotralstat av andre grunner, eller ikke har forsøkt berotralstat. Disse pasientene behandles i dag med C1-hemmer forebyggende, eller de bruker ingen forebyggende behandling, dvs. kun akuttbehandling med ikatibant dersom de ikke kan sette IV behandling. Hvor mange som bruker hhv. C1-hemmer og ikatibant, og hvor mange av disse som evt. ville bytte til Takhzyro er imidlertid svært usikkert. DMP har derfor ikke inkludert disse i budsjettberegningene.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMP sin hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Tabell 37. Legemiddelutgifter per pasient for Takhzyro og Orladeyo. Maksimal AUP, inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Langtidsforebyggende behandling med Takhzyro	3 844 622 kr	2 978 372 kr	2 978 372 kr	2 978 372 kr	2 978 372 kr
Påfølgende behandling med C1-hemmer	80 327 kr	116 028 kr	116 028 kr	116 028 kr	116 028 kr
Akuttbehandling	150 600 kr	125 089 kr	124 789 kr	124 833 kr	124 766 kr
Sum Takhzyro	4 075 550 kr	3 219 489 kr	3 219 189 kr	3 219 233 kr	3 219 166 kr
Langtidsforebyggende behandling med Orladeyo	1 308 571 kr	1 121 208 kr	1 121 208 kr	1 121 208 kr	1 121 208 kr
Påfølgende behandling med C1-hemmer	524 805 kr	682 247 kr	682 247 kr	682 247 kr	682 247 kr
Akuttbehandling	452 276 kr	324 482 kr	323 755 kr	317 749 kr	319 085 kr
Sum Orladeyo	2 285 653 kr	2 127 936 kr	2 127 209 kr	2 121 204 kr	2 122 540 kr

5.3 Budsjettkonsekvenser

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. Reduksjoner i antall anfall totalt sett vil gi mindre behov for helsetjenester i forbindelse med anfall.

Her presenteres budsjettresultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 36, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 37.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 38.

Tabell 38. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Takhzyro til behandling av HAE (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Takhzyro blir innført	135 182 023	113 913 306	116 080 317	118 199 400	118 618 454
Takhzyro blir ikke innført	86 854 803	80 861 579	80 833 960	80 605 746	80 656 512
Budsjettvirkning av anbefaling	48 327 220	33 051 727	35 246 357	37 593 654	37 961 942

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 48 millioner NOK i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av doseringer av Takhzyro og C1-hemmere i klinisk praksis og av antall pasienter som ender opp med å motta Takhzyro.

Direktoratet for medisinske produkter, 25-06-2024

Anette Grøvan
Enhetsleder

Ane Funderud
Ania Urbaniak
Saksutredere

Referanser

1. UpToDate. Hereditary angioedema[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-epidemiology-clinical-manifestations-exacerbating-factors-and-prognosis?search=HAE&source=search_result&selectedTitle=3~54&usage_type=default&display_rank=3#H22
2. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering av lanadelumab til behandling av HAE ID2018_093[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/48e009/siteassets/documents/rapporter/lanadelumab-takhzyro_id2018_093--hurtig-metodevurdering-oppdatert-versjon-2.pdf
3. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Takhzyro[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_no.pdf
4. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af lanadelumab til forebyggende behandling af arveligt angioødem[lest]. Tilgjengelig fra: https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/ifmbmh1f/medicinraadets-vurdering-af-lanadelumab-til-arveligt-angiooedem-vers-1-0_adlegacy.pdf
5. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedr. berotralstat til forebyggende behandling af arveligt angioødem[lest]. Tilgjengelig fra: https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/m31ptk42/medicinr%C3%A5dets-vurdering-vedr-berotralstat-til-arveligt-angio%C3%B8dem-vers-1-0-x_adlegacy.pdf
6. Direktoratet for medisinske produkter. ID2021_048: Berotralstat (Orladeyo) for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvelig angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4a85c8/siteassets/documents/rapporter/id2021_048_berotralstat_orladeyo_forebygging-av-hereditart-angiooedem-hae_metodevurdering_offentlig-versjon.pdf
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Takhzyro[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022;77(7):1961-90.
9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;320(20):2108-21.
10. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy* 2022;77(3):979-90.
11. Takeda. Non interventional study report INTEGRATED. 2023.
12. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148(1):164-72.e9.
13. Wedner HJ, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Craig T, Gower R, Jacobs JS, et al. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(6):2305-14.e4.

14. Direktoratet for medisinske produkter. Refusjonsrapport. Cinryze til behandling av areditært angioødem. ref. 2012/03929[lest].
15. Magerl M. Real-world Effectiveness of Lanadelumab in European Patients with HAE Type I/II: Results from the Retrospective INTEGRATED Study. på European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) Hybrid Congress 2023; Hamburg, Tyskland 9.-11.06.2023.
16. Takeda. HELP Study Clinical Study Report (CSR).
17. Watt M, Malmenäs M, Romanus D, Haeussler K. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. J Comp Eff Res 2023;12(6):e220188.
18. NICE. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Appraisal consultation document.[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6955530878>
19. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc 2014;35(2):185-90.
20. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. Patient Prefer Adherence 2016;10:1699-707.
21. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. Patient Preference and Adherence 2016;Volume 10:1699-707.
22. Nordenfelt P. Hereditary Angioedema in Sweden - a national projectLinköping university[lest]. Tilgjengelig fra: <https://liu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1151384/FULLTEXT01.pdf>
23. Fijen LM, Klein PCG, Cohn DM, Kanters TA. The Disease Burden and Societal Costs of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract 2023;11(8):2468-75.e2.
24. NICE. Berotralstat for preventing acute attacks of hereditary angioedema. Committee papers.[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta738/documents/committee-papers>
25. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health Qual Life Outcomes 2018;16(1):204.
26. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. Pharmacoeconomics 2023;41(2):199-207.
27. Sykehusinnkjøp. 2499a Hereditært angioødem (HAE). Anbefalinger per 01.02.2024[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.sykehusinnkjop.no/4900cf/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/hae/hae.pdf>
28. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Cinryze[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_no.pdf
29. Helbert M, Holbrook T, MacCulloch A, Mannan A. Understanding the cost of hereditary angioedema in England. The European Conference on Rare Diseases and Orphan Products. Berlin: Germany; 2013.
30. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2010;104(4):314-20.e2.
31. Graham C, Machnig T, Knox H, Supina D, Krishnarajah G. P159 Attacks avoided and cost offsets associated with subcutaneous C1-inhibitor (human) long-term prophylaxis of hereditary angioedema. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2017;119(5):S40--S1.

32. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976;295(26):1444-8.
33. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Methyltestosterone therapy in hereditary angioedema. *Ann Intern Med* 1977;86(3):306-8.
34. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy* 2015;70(10):1319-28.
35. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376(12):1131-40.
36. Riedl MA, Lumry WR, Li HH, Banerji A, Bernstein JA, Ba M, et al. Subcutaneous administration of human C1 inhibitor with recombinant human hyaluronidase in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(6):489-500.
37. Lumry W, Bernstein J, Jacobs J, red. Fixed-dose subcutaneous (SC) C1 inhibitor liquid for prophylactic treatment of hereditary angioedema attacks: results from the phase 3 SAHARA study. EAACI2018.
38. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):513-22.
39. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, Baker J, Yang WH, Giannetti BM, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2017;390(10102):1595-602.
40. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017;376(8):717-28.
41. Banerji A, Busse P, Riedl M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. DX-2930 in patients with hereditary angioedema-final results of a phase 1B study. *Journal of clinical immunology* 2016;36(3).
42. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *New England journal of medicine* 2017;376(8).
43. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner J, et al. Interim analysis results of a phase 1b, multiple ascending dose study to evaluate DX-2930, a fully human monoclonal antibody inhibitor of plasma kallikrein in development for long-term prophylaxis of hereditary angioedema. *Allergy* 2015;70.
44. Busse P, Banerji A, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner H, et al. Dx-2930 in patients with hereditary angioedema: final results of a phase 1b study. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2015;115(5 SUPPL. 1).
45. Jacobs JS, Busse PJ, Banerji A, Shennak M, Lumry WR, Davis-Lorton MA, et al. Relationship Between Drug Exposure and Clinical Response Observed in the Phase 1b Study of DX-2930 in Subjects with Hereditary Angioedema. *Journal of allergy and clinical immunology* 2016;137(2).
46. Lumry W, Cicardi M, Busse P, Banerji A, Shennak M, Davis-Lorton M, et al. Attack frequency, C1-INH function, and levels of cleaved kininogen do not influence the clinical response to DX-2930 in patients with hereditary angioedema. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2015;115(5 SUPPL. 1).
47. Nct. Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02093923> 2014.
48. Banerji A, Manning ME, Martinez-Saguer I, Schwartz LB, Smith AM, Yang WH, et al. Subgroup Analyses From the Phase 3 HELP Study of Lanadelumab for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *Journal of allergy and clinical immunology* 2019;143(2).

49. Banerji A, Riedl M, Bernstein J, Cicardi M, Longhurst H, Zuraw B, et al. Lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: results from the phase 3 help study. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2017;119(5).
50. Banerji A, Riedl M, Zuraw B, Lumry W, Lu P, Hao J, et al. LANADELUMAB 300MG EVERY 2 WEEKS EFFECTIVELY PREVENTED HEREDITARY ANGIOEDEMA ATTACKS IN THE HELP STUDY. *Annals of allergy, asthma and immunology Conference: 2018 annual scientific meeting of the american college of allergy asthma and immunology United states* 2018;121(5 Supplement).
51. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: Results from the Phase 3 HELP Study. *Swiss Medical Weekly* 2018;148(Supplement 231).
52. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(20).
53. Bernstein JA, Banerji A, Schranz J, Nurse C, Riedl M, Lu P. Lanadelumab reduces high morbidity attacks in patients with hereditary angioedema (HAE): results from the phase 3 HELP study. *Allergy* 2018;73.
54. Busse P, Tachdjian R, Longhurst H, Lu P, Nurse C, Anderson J. Long-term Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prophylactic Treatment in Adolescent Patients with Hereditary Angioedema (HAE). *Journal of allergy and clinical immunology* 2020;145(2).
55. Busse PJ, Tachdjian R, Martinez-Saguer I, Lu P, Nurse C, Aygoren-Pursun E. Efficacy and safety of lanadelumab for prophylactic treatment in adolescents with hereditary angioedema (HAE). *Journal of allergy and clinical immunology* 2019;143(2).
56. Cicardi M, Maurer M, Longhurst HJ, Johnston DT, Li HH, Nurse C, et al. Lanadelumab prophylaxis reduces breakthrough hereditary angioedema attacks and the need for rescue medication: exploratory findings from the phase 3 HELP study. *Allergy* 2019;74.
57. Craig T, Zaragoza-Urdaz R, Anderson J, Li H, Paes K, Scientist C, et al. Response to lanadelumab is not affected by race and ethnicity: findings from phase 3 studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021;147(2 Supplement).
58. Craig TJ, Zaragoza-Urdaz RH, Li HH, Yu M, Ren H, Juethner S, et al. Effectiveness and safety of lanadelumab in ethnic and racial minority subgroups of patients with hereditary angioedema: results from phase 3 studies. *Allergy, asthma and clinical immunology* 2022;18(1).
59. Euctr GB. Efficacy and safety study to evaluate DX-2930 in preventing agioedema attacks in patients with Type I and Type II hereditary angioedema (HAE). <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003943-20-GB> 2015.
60. Gagnon R, Cicardi M, Shennak M, Zaragoza-Urdaz R, Marier JF, Lu P, et al. Lanadelumab Inhibition of plasma kallikrein activity for effective HAE prophylaxis. *Allergy, asthma and clinical immunology* 2019;15.
61. Hebert J, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Cicardi M, Davis-Lorton M, et al. Efficacy and safety of lanadelumab for prevention of hereditary angioedema attacks: Results from the phase 3 HELP Study. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology Conference: Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Annual Scientific Meeting, CSACI* 2018;15(Supplement 1).
62. Jacobs JS, Bernstein J, Davis-Lorton M, Li HH, Soteres DF, Nurse C, et al. Increased Response to Higher Dose Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients: exploratory Findings From the HELP and HELP OLE Studies. *Journal of allergy and clinical immunology* 2019;143(2).
63. Jain G, Sussman G, Lumry WR, Lu P, Lewis H, Maurer M. Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema (HAE): findings from the HELP study. *Allergy, asthma and clinical immunology* 2019;15.
64. Johnston D, Banerji A, Riedl M, Zuraw B, Lumry W, Bernstein J, et al. LANADELUMAB SAFETY AND IMMUNOGENICITY: RESULTS FROM THE PHASE 3 HELP STUDY. *Annals of allergy, asthma and*

- immunology 2018;Conference: 2018 Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy Asthma and Immunology. United States. 121(5 Supplement).
65. Johnston DT, Anderson JT, Schranz J, Nurse C, Cicardi M. Efficacy of lanadelumab in patients switching from long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH): results from the phase 3 HELP Study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2018;141(2).
 66. Kapoor A, Zhou Z, Sexton D, Paes K, Lu P, Chockalingam P. Functional C1-Esterase inhibitor and complement protein 4 levels were not altered by lanadelumab treatment in HAE patients in the phase 3 HELP study. *Allergy, asthma and clinical immunology* 2019;15.
 67. Kiani-Alikhan S, Riedl M, Bernstein JA, Anderson J, Tachdjian R, Lu P, et al. Efficacy of lanadelumab is durable over time: findings from the HELP Study and HELP OLE. *Allergy* 2020;75(SUPPL 109).
 68. Levy D, Cicardi M, Longhurst H, Craig T, Machnig T, Feuersenger H, et al. Absence of Blood Pressure Effects with Subcutaneous C1-Inhibitor Prophylaxis Therapy in Patients with Hereditary Angioedema. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2019;123(5 Supplement).
 69. Longhurst H, Lumry W, Weller K, Magerl M, Lu P, Jain G, et al. Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary Angioedema (HAE): findings from the HELP study. *Clinical and experimental allergy Conference: 2018 annual meeting of the british society for allergy and clinical immunology, BSACI 2018 United kingdom* 2018;48(11).
 70. Lumry W, Johnston D, Riedl M, Choudhry Z, Nurse C, Yegin A, et al. Lanadelumab efficacy and safety after switching from androgens: analysis of the phase 3 HELP and HELP OLE studies for hereditary angioedema. *Journal of allergy and clinical immunology* 2022;149(2).
 71. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy* 2021;76(4).
 72. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Lu P, Jain G, Lewis H, et al. Lanadelumab markedly improves health-related quality of life in hereditary angioedema patients in the HELP study. *Swiss medical weekly* 2018;148.
 73. Maurer M, Davis-Lorton M, Schranz J, Hao J, Busse PJ. High responder rates in lanadelumab-treated patients in the phase 3 HELP study. *Allergy* 2018;73.
 74. Maurer M, Riedl MA, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema (HAE) attacks in the phase 3 HELP study: findings for days 0-69 and at steady state. *Allergy* 2019;74.
 75. Nct. Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586805> 2015.
 76. Riedl M, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, et al. A phase 3 open-label extension study of the efficacy and safety of lanadelumab for the prevention of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: trial design. *Allergy* 2017;72.
 77. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy* 2020;75(11).
 78. Riedl MA, Tachdjian R, Schranz J, Nurse C, Bernstein JA. Consistent lanadelumab treatment effect in patients with hereditary angioedema (HAE) regardless of baseline attack frequency in the phase 3 HELP study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2018;141(2).
 79. Schmaier AH, Bauer KA, Cicardi M, Hebert J, Johnston DT, Busse PJ, et al. Effect of Lanadelumab on Coagulation Parameters in Patients With Hereditary Angioedema: Findings From The Phase 3 HELP Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;143(2 Supplement).
 80. Sexton DJ, Brown NJ, Lumry WR, Gower RG, Hao J, Lu P, et al. Lanadelumab And Cardiovascular Risk: findings From The Phase 3 HELP Study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2019;143(2).

81. Staubach P, Soteres D, Aygoren-Pursun E, Tachdjian R, Lumry W, Hao J, et al. Use of short term prophylaxis during treatment with lanadelumab does not impact the risk of an attack: Analysis of data from the HELP study and HELP OLE. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;74(Supplement 106).
82. Tachdjian R, Anderson J, Busse P, Johnston D, Kiani S, Nurse C, et al. Lanadelumab Efficacy after Switching from Placebo: Results from the Help and Help Open-Label Extension Studies. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2018;121(5 Supplement).
83. Wang Y, Marier JF, Kassir N, Gosselin NH, Martin P. Exposure-Response Analyses of Lanadelumab in Patients with Hereditary Angioedema. *Journal of allergy and clinical immunology* 2019;143(2).
84. Yang WH, Anderson JT, Busse P, Cicardi M, Davis-Lorton M, Johnston DT, et al. Efficacy of lanadelumab in the Phase 3 HELP study: exploratory analyses based on prior disease activity and prior use of C1-INH long term prophylaxis therapy. *Allergy, asthma and clinical immunology* 2019;15.
85. Zanichelli A, Hebert J, Soteres D, Hao J, Lu P, Busse P. Efficacy of lanadelumab in patients with HAE is independent of body mass index: Findings from the HELP study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;73(Supplement 105).
86. Aygoren E, Bygum A, Steiner U, Magerl M, Grivcheva Panovska V, Farkas H, et al. BCX7353, a once-daily oral kallikrein inhibitor, is effective and safe in the prophylaxis of acute attacks in patients with hereditary angioedema: Attack-level analysis of the APeX-1 study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;72(Supplement 103).
87. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, Magerl M, Graff J, Steiner UC, et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine* 2018;379(4).
88. Aygoren-Pursun E, Steiner U, Panovska VG, Farkas H, Rae W, Aberer W, et al. BCX7353, a once-daily oral kallikrein inhibitor, is effective and safe in the prophylaxis of acute attacks in patients with hereditary angioedema: Results from the first interim analysis of the APeX-1 study. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology Conference: 10th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest Hungary* 2017;13(Supplement 2).
89. Farkas H, Aygoren-Pursun E, Panovska VG, Huissoon A, Kinaciyan T, Murray S, et al. Relationship of Target Concentrations with Efficacy: Results from the Apex-1 Study of Bcx7353. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2018;121(5 Supplement).
90. Magerl M, Rae W, Aygoren-Pursun E, Bygum A, Panovska VG, Steiner UC, et al. BCX7353 improves health-related quality of life in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE): Findings from the APeX-1 study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;73(Supplement 105).
91. Magerl M, Rae W, Aygoren-Pursun E, Bygum A, Panovska VG, Steiner UC, et al. Prophylactic therapy with BCX7353 improves anxiety and stress in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) patients. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;73(Supplement 105).
92. Anderson J, Gagnon R, Best J, Murray S, Iocca H, Sitz K. Reduction in Attacks in Hereditary Angioedema (HAE) With Berotralstat is Consistent Regardless of Prior Prophylactic Treatment: a Subgroup Analysis of the Phase 3 APeX-2 Trial. *Journal of allergy and clinical immunology* 2021;147(2).
93. Aygoren-Pursun E, Johnston D, Lumry W, Li H, Banerji A, Zuraw B, et al. Patterns of Treatment and Retreatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) with Standard of Care (SOC) On-Demand Medication: results from the APeX-2 Study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2020;145(2).
94. Bernstein J, Zuraw B, Aygoren-Pursun E, Li H, Busse P, Johnston D, et al. Oral Prophylaxis with Berotralstat (BCX7353) Reduces Use of Standard of Care (SOC) On-demand Medication in Patients

- with Hereditary Angioedema (HAE): aPeX-2 Study Results. *Journal of allergy and clinical immunology* 2020;145(2).
95. Gower R, Busse P, Best J, Murray S, Iocca H, Kinaciyan T. Berotralstat Reduces Use of On-demand Medication in Hereditary Angioedema (HAE) Patients Previously Treated with Prophylactic Therapies. *Journal of allergy and clinical immunology* 2021;147(2).
 96. Johnston D, Lumry W, Banerji A, Aygoren-Pursun E, Bernstein J, Maurer M, et al. Gastrointestinal (GI) Adverse Events (AEs) Observed With Berotralstat (BCX7353) Treatment for Hereditary Angioedema (HAE) are Primarily Mild, Self-limited, and Diminish with Time on Treatment. *Journal of allergy and clinical immunology* 2020;145(2).
 97. Kiani S, Jacobs JS, Deasi B, Aggarwal K, Murray SC, Iocca H, et al. Durable reduction in hereditary angioedema (HAE) attack rates with berotralstat over 24 months: results from the phase 3 aPeX-2 study. *Allergy* 2021;76(SUPPL 110).
 98. Kinaciyan T, Sheridan W, Desai B, Tomita D, Grivcheva-Panovska V. SUSTAINED REDUCTION IN HEREDITARY ANGIOEDEMA ATTACK RATES FOLLOWING SWITCH TO BEROTRALSTAT: SUBGROUP ANALYSIS FROM APEX-2. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2021;127(5).
 99. Levy DS, Bouillet L, Desai B, Aggarwal K, Murray SC, Tachdjian R. Reduction in on-demand medications in patients with hereditary angioedema (HAE) treated with berotralstat. *Allergy* 2021;76(SUPPL 110).
 100. Li HH, Best J, Murray S, Iocca H, Tachdjian R. Berotralstat Consistently Demonstrates Reductions in Attack Frequency in Hereditary Angioedema (HAE) Irrespective of Baseline Attack Rate: subgroup Analysis from the APEX-2 Trial. *Journal of allergy and clinical immunology* 2021;147(2).
 101. Lumry W, Maurer M, Zuraw B, Banerji A, Riedl M, Johnston D, et al. Relative Reductions in Attack Rate With Prophylactic Berotralstat (BCX7353) in Subjects with Hereditary Angioedema (HAE): responder Analysis from the APEX-2 Study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2020;145(2).
 102. Jacobs J, Aygoren-Pursun E, Sitz K, Tachdjian R, Li H, Best J, et al. BEROTRALSTAT POSITIVELY IMPACTS PATIENT-REPORTED SATISFACTION: RESULTS FROM THE PHASE 3 APEX-2 TRIAL. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2020;125(5).
 103. Riedl M, Lumry W, Banerji A, Aygoren-Pursun E, Bernstein J, Maurer M, et al. Safety and Tolerability of Once-Daily Oral Kallikrein Inhibitor Bcx7353 in Phase 3 Apex-2 Hae Study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2019;123(5 Supplement).
 104. Zuraw B, Lumry W, Banerji A, Aygoren-Pursun E, Bernstein J, Johnston D, et al. Oral Prophylaxis with Bcx7353 Reduces Hae Attack Rates and Is Well-Tolerated: Apex-2 Study Results. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2019;123(5 Supplement).
 105. Alves PB. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Revista portuguesa de imunoalergologia* 2021;29(3).
 106. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of allergy and clinical immunology* 2021;148(1).
 107. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 2021;76(6).
 108. Magliano CA, Tura BR, Santos M, Senna K, Costa MG. Cost effectiveness of icatibant for hereditary angioedema in Brazil: Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Value in Health* 2016;19(3).
 109. Tyson C, Magar R, Adams P, Relan A. Cost-effectiveness model for on-demand treatment of hae attacks. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2019;25(3-A SUPPL.).

110. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP Study. *Allergy* 2020;30.
111. Lluncor M, Lamacchia D, Hernanz A, Pedrosa M, Alvez A, Cabanas R, et al. Determinants of health related quality of life (HRQoL) in adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141(2 Supplement).
112. Lumry W, Craig TJ, Farkas H, Feuersenger H. Health-related quality of life (HRQoL) and changes in work productivity measures with subcutaneous C1-Inhibitor [C1-INH(SC)] for the Prevention of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks: Findings from the compact study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139(2 Supplement 1).
113. Lumry WR, Craig TJ, Magerl MAK, Farkas H, Lawo JP, Chiao J, et al. Long-term Health-related Quality of Life in Patients Treated With Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;143(2 Supplement).
114. Craig T, Longhurst H, Lumry W, Chiao J, Feuersenger H, Prusty S, et al. Efficacy and quality of life outcomes with long-term subcutaneous C1 inhibitor prophylaxis in the COMPACT open-label extension trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;74(Supplement 106).
115. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018;6(5).
116. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, et al. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021;16(1) (no pagination).
117. Javaud N, Bouillet L, Rabetrano H, Bitoun A, Launay D, Lapostolle F, et al. Hereditary angioedema: Clinical presentation and socioeconomic cost of 200 French patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019;7(1).
118. Javaud N, Fain O, Durand-Zaleski I, Launay D, Bouillet L, Gompel A, et al. Specialist Advice Support for Management of Severe Hereditary Angioedema Attacks: A Multicenter Cluster-Randomized Controlled Trial. *Annals of Emergency Medicine* 2018;72(2).
119. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of euroqol 5-dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Preference and Adherence* 2016;10.
120. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Bjorkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy and Asthma Proceedings* 2017;38(6).
121. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Bjorkander J. Study of health-related quality of life and disease activity in adults with HAE in Sweden. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology Conference: 10th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest Hungary* 2017;13(Supplement 2).
122. Phillips-Angles E, Lluncor M, Pedrosa M, Lamacchia D, Hernanz A, Alvez-Liste A, et al. Determinant factors of disease activity in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;74(Supplement 106).
123. Anderson J, Soteres D, Mellor J, Connolly H, Wynne-Cattanach K, Earl L, et al. Physician and Patient Reported Outcomes by Hereditary Angioedema Type: Data from a Real-World Study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2022;129(5 Supplement).
124. Lamacchia D, Hernanz A, Alvez A, Lluncor M, Pedrosa M, Cabanas R, et al. Health related quality of life in adult patients with C1-INH-HAE. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology Conference: 10th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest Hungary* 2017;13(Supplement 2).

125. Lo SH, Lloyd A, Elkhalfa S, Sisic Z, Van Nooten F. PSY17 Time Trade-Off Utilities for Hereditary Angioedema Health States. *Value in Health* 2021;24(Supplement 1).
126. Lo SH, Lloyd A, Elkhalfa S, Sisic Z, van Nooten FE. Time Trade-Off Utilities for Hereditary Angioedema Health and Caregiver States. *Pharmacoeconomics - Open* 2022;6(2).
127. Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(10):3744-51.
128. Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(6):600-7.
129. Sundler Björkman L, Persson B, Aronsson D, Skattum L, Nordenfelt P, Egesten A. Comorbidities in hereditary angioedema-A population-based cohort study. *Clin Transl Allergy* 2022;12(3):e12135.
130. Longhurst HJ, Valerieva A. A Review of Randomized Controlled Trials of Hereditary Angioedema Long-Term Prophylaxis with C1 Inhibitor Replacement Therapy: Alleviation of Disease Symptoms Is Achievable. *J Asthma Allergy* 2023;16:269-77.
131. Giacomini E, Leogrande M, Perrone V, Andretta M, Bacca M, Chinellato A, et al. Characteristics and Drug Utilization of Patients with Hereditary Angioedema in Italy, a Real-World Analysis. *Healthcare (Basel)* 2023;11(18).
132. Wang X, Cao Y, Zhi Y. Throat microbiota alterations in patients with hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2022;15(10):100694.

Appendiks 1: Litteratursøk for relativ effekt

Bakgrunn/formål med søket

Takeda utførte et systematisk litteratursøk med formål om å identifisere og oppsummere litteratur på effekt og sikkerhet av profylaktisk behandling av type I og type II HAE og for å kunne informere en nettverksmetaanalyse. Søket ble utført i juni 2017, oppdatert i juli 2018, og oppdatert igjen i januar 2023. Formålet med søket i 2023 var å identifisere dokumentasjon på effekt og sikkerhet av lanadelumab og berotralstat til behandling av HAE til en eventuell indirekte sammenligning.

Kilder

Kilder brukt i søket var:

Databaser:

- Embase og Medline (Embase.com/ovid.com)
- Medline in-process (Pubmed.com)
- Cochrane Systematic reviews, Abstracts of Reviews of Effectiveness, Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database (Cochranelibrary.com)

Det ble i tillegg søkt i sammendrag fra konferanser og nettsider hos HTA-myndigheter. Det ble til slutt gjort bibliografiske søk i viktige systematisk oversikter og metaanalyser for å sikre at de opprinnelige søkene inkluderte relevante studier.

Søkestrategi/søkestreng

Søkestrengen spesifiserte sykdom og studiedesign. Søket var begrenset til engelsk språk.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICO)

Tabellene under viser PICO som ble benyttet i videre seleksjon av relevante artikler for henholdsvis søkene i 2017 og 2018 (Tabell 39), og i 2023 (Tabell 40).

Tabell 39 PICO for litteratursøket – originalsøk og oppdateringen i 2018

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	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
Interventions	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">• Berinert[®]• Cinryze[®] (formerly Ceter)• Lanadelumab (DX-2930)• Attenuated androgens:<ul style="list-style-type: none">• Danazol• Stanozolol• Oxandrolone• Methyl testosterone• Testosterone	<ul style="list-style-type: none">• Non-pharmacological treatments such as fresh frozen plasma, solvent detergent plasma, antifibrinolytic agents etc.• Acute treatments such as icatibant (Firazyr), ecallantide (Kalbitor)• Surgery• Studies assessing interventions – not in the list

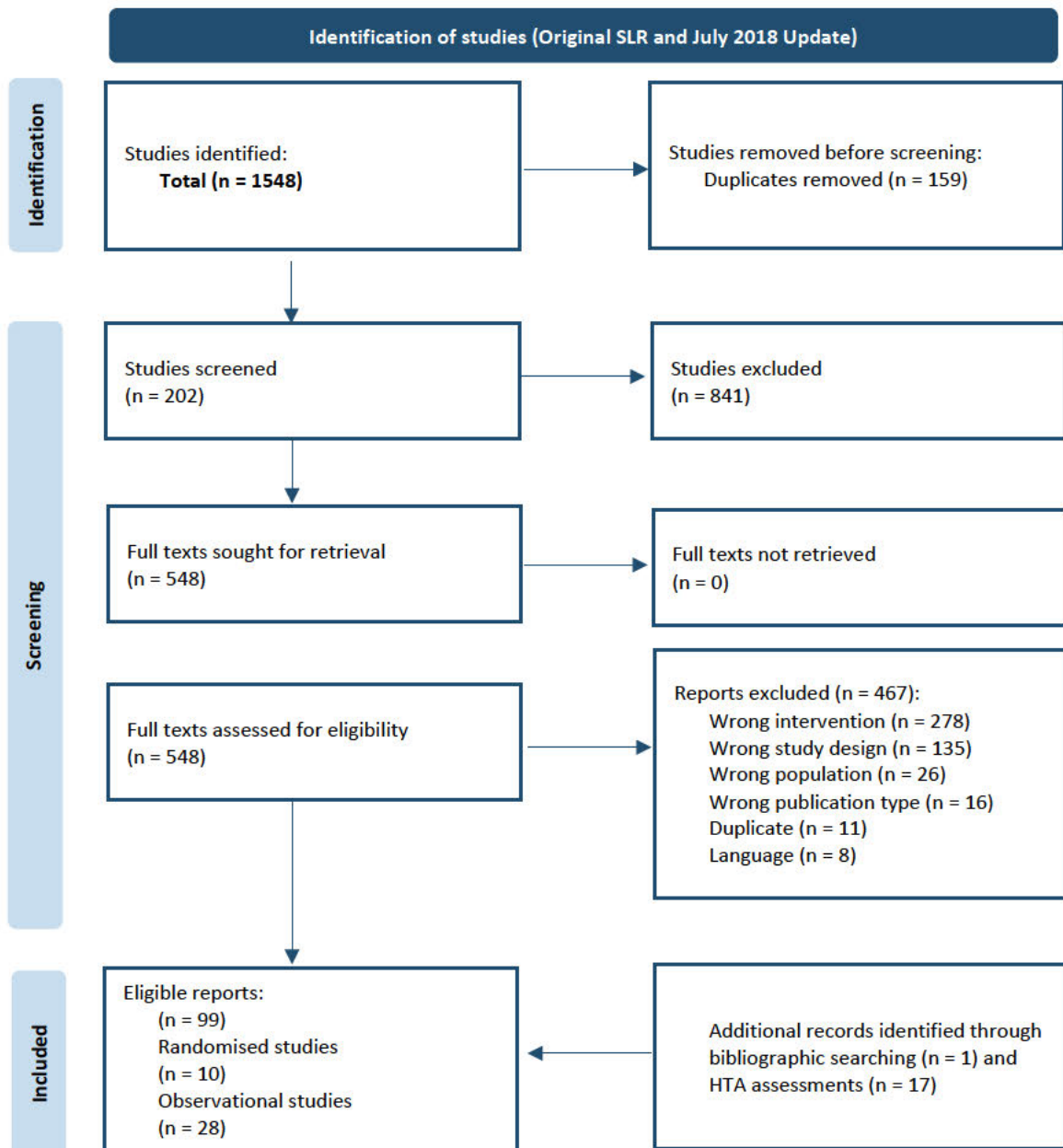
	Inclusion criteria	Exclusion criteria
	<ul style="list-style-type: none"> • Ruconest • Haegarda 	
Comparators	No restrictions	None
Outcomes	No restrictions	None
Study design	<ul style="list-style-type: none"> • RCTs irrespective of blinding status • Non-RCTs • Observational studies • Single-arm studies • Cohort studies (both prospective and retrospective) • Long-term follow-up studies • Systematic reviews and meta-analyses of RCTs^a/non-RCTs^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Case reports, case series • Pharmacokinetic and economic studies • Preclinical studies • Reviews, letters and comment articles
Language	Not limited by language of publication ^b	None
<p>Key: C1-INH, C1 esterase inhibitor; HAE, hereditary angioedema; RCT, randomised controlled trial. Notes: a, Systematic reviews and meta-analyses of RCTs and non-RCTs will be included and flagged. Bibliographies of these systematic reviews will be screened to check if literature searches have missed any potentially relevant studies. These will be explored if sufficient evidence from English language studies have not been identified.</p>		

Tabell 40 Eligibility criteria applied to the clinical evidence literature search – January 2023 update

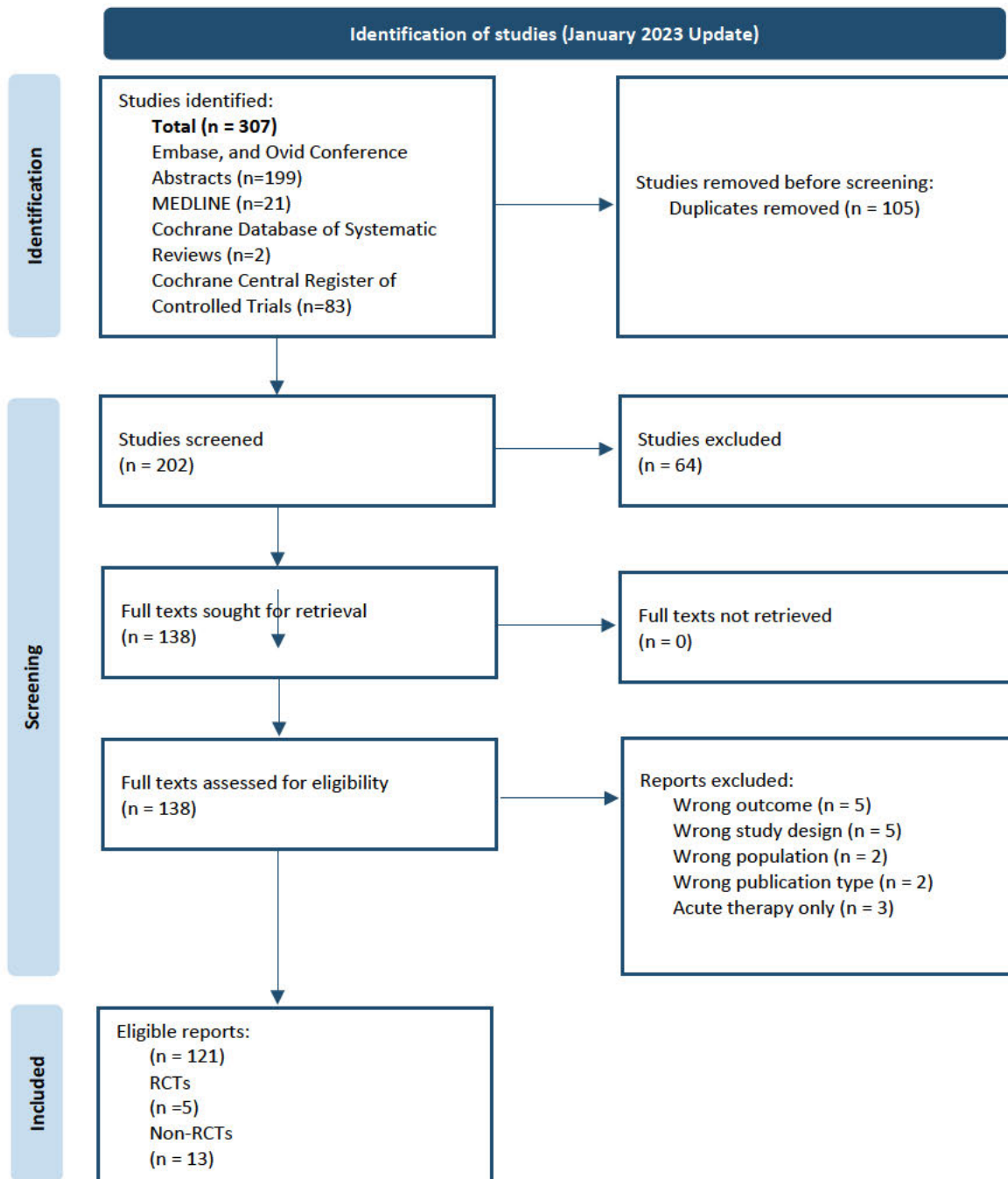
	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Patient with Type I and Type II HAE Any race Age: ≥12 years	Healthy volunteers Paediatric population (<12 years) Type III HAE Disease other than HAE
Interventions	Takhzyro® (lanadelumab, DX-2930) Orladeyo® (berotralstat, BCX7353)	Studies only assessing other interventions than Takhzyro or Orladeyo
Comparators	No restrictions	None
Outcomes	Only studies reporting on the efficacy or safety of included interventions are included	None
Study design	RCTs irrespective of blinding status Non-RCTs Observational studies Single-arm studies Cohort studies (both prospective and retrospective) Long-term follow-up studies Systematic reviews and meta-analyses of RCTs ^a /non-RCTs ^a	Case reports, case series Pharmacokinetic and economic studies Preclinical studies Reviews, letters and comment articles
Language	Not limited by language of publication	None
<p>Key: C1-INH, C1 esterase inhibitor; HAE, hereditary angioedema; RCT, randomised controlled trial. Notes: ^a: Systematic reviews and meta-analyses of RCTs and non-RCTs will be included and flagged. Bibliographies of these systematic reviews will be screened to check if literature searches have missed any potentially relevant studies. These will be explored if sufficient evidence from English language studies have not been identified.</p>		

Seleksjon av studier

PRISMA flytskjemaet under illustrerer screening- og seleksjonsprosessen.



Figur 1 Flytskjema for det originale litteratursøket og oppdateringen i 2018



Figur 2 Flytskjema for oppdateringen i 2023

Inkluderte studier

Totalt 220 rapporter ble identifisert, som beskrev 14 randomiserte studier og 41 observasjonsstudier. De randomiserte studiene er angitt i Tabell 41.

Tabell 41 Randomiserte kliniske studier inkludert i den kliniske evidensgjennomgangen

Study/ID	Aim	Study-design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))	Primary outcome and follow-up period	Secondary outcome and follow-up period
Gelfand 1978(32)	To test the therapeutic effectiveness of a synthetic androgen, danazol, for the prophylaxis of attacks of hereditary angioedema	Double-blind, placebo-controlled, crossover randomised trial	Patients with HAE	- Danazol - Placebo n = 9	Time to attack (6 to 11 months)	Not relevant
Sheffer et al. 1977(33)	To investigate the effect of methyltestosterone in preventing angioedema attacks	Double-blind, placebo-controlled, crossover randomised trial	Postpubertal males with at least monthly attacks of angio-edema	- Methyltestosterone - Placebo n = 4	Frequency of attacks	Not relevant
COMPACT Phase II(34) (NCT01576523)	To study subcutaneous administration of pdC1-INH has in patients with HAE	Open-label crossover randomised trial	Male or female patients aged ≥18 with HAE with type I or II	- Berinert n = 18	Mean trough C1-INH functional activity at the fourth week	mean and mean change from baseline in trough C1-INH functional activity, C1-INH antigen level, and C4 antigen level (Week 4)
COMPACT Phase III(35) (NCT01912456)	Testing the hypothesis that a twice-weekly subcutaneous injection of CSL830, as compared with placebo, could reduce the frequency of attacks of hereditary angioedema in patients with frequent attacks	Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, crossover randomised trial	Patients of 12 years of age or older with a clinical and central laboratory diagnosis of type I or II hereditary angioedema	- Berinert - Placebo n = 90	The number of attacks of angioedema, as reported by the investigator (16 weeks)	The percentage of patients who had a response (≥50% reduction vs. placebo in the number of attacks) and the number of times that rescue medication was used (16 weeks)
Riedl, et al. 2016(36) (NCT01756157)	To evaluate efficacy and safety of two doses of subcutaneous,	Randomized, double-blind, dose-ranging, crossover study	Patients 12 years of age with a confirmed	- Cinryze SC n = 47	The number of angioedema attacks during each treatment	Not relevant

Study/ID	Aim	Study-design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))	Primary outcome and follow-up period	Secondary outcome and follow-up period
	plasma-derived C1 INH with the dispersing agent, recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to prevent angioedema attacks in patients with HAE.		diagnosis of HAE		period (8 Weeks)	
SAHARA Phase III(37) (NCT02584959)	To evaluate efficacy/safety of fixed-dose subcutaneous plasma-derived C1-INH (pdC1-INH) liquid for HAE attack prevention	Randomised, double-blind, placebo-controlled, partial crossover trial	Eligible patients were ≥12 years of age (or ≥18 years in Germany and Israel); had a diagnosis of HAE type I or II and functional C1-INH level <50% of normal	- Cinryze SC - Placebo n = 75	Normalized number of attacks (NNA) versus placebo (14 weeks)	The proportion of patients achieving NNA reduction ≥50%, attack severity, number of attack-free days, and safety (14 weeks)
CHANGE (38) (NCT00289211, NCT01005888, NCT00438815, NCT00462709)	To evaluate the use of nanofiltered C1 inhibitor concentrate for the prophylaxis of hereditary angioedema	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial	At least 6 years of age and to have a confirmed diagnosis of hereditary angioedema, including a low C4 level, a normal C1q level, and a low antigenic or functional C1 inhibitor level or a mutation in the C1 inhibitor gene known to cause hereditary angioedema	- Cinryze IV - Placebo n = 22	The number of attacks of angioedema during each treatment period (12 weeks)	The average severity of attacks, average duration of attacks, number of open-label injections of C1 inhibitor, and total number of days of swelling (12 weeks)
Riedl et al. 2017(39) (NCT02247739)	To assess the efficacy of recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of	Randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial	Patients aged 13 years or older with functional C1-inhibitor concentrations of less	- Ruconest IV - Placebo n = 32	The number of attacks of hereditary angio-oedema observed in each 4 week	Not relevant

Study/ID	Aim	Study-design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))	Primary outcome and follow-up period	Secondary outcome and follow-up period
	hereditary angio-oedema		than 50% of normal and a history of four or more attacks of hereditary angio-oedema per month for at least 3 months before study initiation		treatment period	
Banerji et al. 2017(40-47) (NCT02093923)	Evaluating this lanadelumab for the long-term prevention of attacks of angioedema	Double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose trial	Patients at least 18 years of age with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency	- Lanadelumab SC - Placebo n = 37	Rate of attacks of angioedema during a prespecified period (day 8 to day 50)	Not relevant
HELP(48-85) (NCT02586805)	To assess the efficacy of lanadelumab, a fully human monoclonal antibody that selectively inhibits active plasma kallikrein, in preventing hereditary angioedema attacks.	Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial	Patients 12 years or older with hereditary angioedema type I or II	- Lanadelumab SC	the number of investigator-confirmed attacks of hereditary angioedema over the treatment period (26 weeks)	The number of attacks requiring acute treatment, number of moderate or severe attacks, and the number of attacks (26 weeks)
APEX-1(86-91)	Evaluation of four doses of berotralstat (62.5 mg, 125 mg, 250 mg, and 350 mg once daily) for the prevention of angioedema attacks over a 28-day period	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Patients of 18 to 70 years of age with a clinical diagnosis of type I or type II hereditary angioedema	- Berotralstat - Placebo n = 77	The number of confirmed angioedema attacks during the effective dosing period (days 8 to 28, inclusive)	The number of angioedema attacks categorized according to anatomical location and the change from baseline in scores on the disease-specific and validated AE-QoL
APEX-2(92-106)	To determine the efficacy, safety, and tolerability of berotralstat in patients with HAE over a 24-	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group multicenter trial	Patients with HAE-C1-INH were eligible if aged 12 years or older if living in the United	- Berotralstat - Placebo n = 121	The rate of investigator-confirmed HAE attacks during the 24-week treatment period	The change from baseline in AE-QoL total scores at week 24, the number and proportion of

Study/ID	Aim	Study-design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))	Primary outcome and follow-up period	Secondary outcome and follow-up period
	week treatment period		States and Canada and 18 years or older if living in Europe			days with angioedema symptoms through 24 weeks, and the investigator-confirmed attack rates during the effective (steady-state) treatment period
APEX-J(107)	To study the primary efficacy and safety results of berotralstat for Japanese patients for prophylaxis of HAE attacks	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 3-part trial	Patients were aged ≥ 12 years with a clinical diagnosis of HAE type 1 or 2	- Berotralstat - Placebo n = 19	The rate of expert-confirmed angioedema attacks during dosing in the 24-week treatment period	the number and proportion of days with angioedema symptoms, the rate of expert-confirmed angioedema attacks during dosing in the effective treatment period (steady state, beginning on day 8), and the change from baseline in quality of life at week 24 as assessed by the angioedema quality of life (AE-QoL) questionnaire.

Kvalitetsvurdering – ROB-vurdering

Det er oppgitt at litteratursøket er utført i henhold til «NICE guide to methods of technology appraisal».

DMP sin vurdering

Det er søkt i et bredt utvalg av kilder, i tillegg til referanselisten til identifiserte systematiske oversikter. Søk og seleksjon ble utført av to personer uavhengig og uenighet løst ved diskusjon. PICO er relevant for metodevurderingen.

Appendiks 2: Litteratursøk for HRQoL-data

Bakgrunn/formål med søket

Det systematiske litteratursøket ble utført i henhold til National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sine retningslinjer. Formålet med søket var å identifisere studier av nyttevekter ved profylaktiske behandling av voksne pasienter med type I eller type II HAE. Søkene ble utført i desember 2016, og deretter oppdatert i februar 2023. Det ble ikke gjort begrensninger i tidsperiode.

Kilder

Det ble søkt i Embase, Medline, MEDLINE in-process (ovid-plattform) og Psycinfo (ovid/EBSCO-plattform).

Søkestrategi/søkestreng

Søkestrengen spesifiserte sykdom og studiedesign. Søket var begrenset til engelsk språk.

Søkestrategien ble bygget opp med søketermer som skulle identifisere studier på voksne pasienter med HAE type I og II som rapporterte nyttevekter. Søketermer som identifiserte kronisk urtikaria ble inkludert, med tanke på at disse studiene også kunne inkludere pasienter med HAE.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICO)

Mulig relevante publikasjoner ble gjennomgått og vurdert. Inklusjons- og eksklusjonskriterier er presentert i Tabell 42. Både primærscreening (av tittel og abstrakt for hver referanse) og sekundærscreening (av fulltekstpublikasjoner av publikasjoner identifisert i primærscreeningen) ved bruk av disse kriteriene ble utført av to uavhengige personer. Uenighet ble løst ved diskusjon.

Tabell 42 Inclusion criteria for HRQoL studies

Criteria	
Population	Patient with Type I and Type II HAE Any race Age (≥ 12 years)
Interventions	No restriction
Comparators	No restriction
Outcomes	All types of utilities data including health state utility data, disutilities, mapping from QoL (i.e. AE-QoL, HAE-QoL, SF-36), etc.
Study type	Economic evaluations RCTs and observational studies Systematic reviews ^a
Time limit	No restriction
Language	No restriction
Countries	No restriction

Key: AE-QoL, Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE, hereditary angioedema; LY, life years; QALY, quality-adjusted life years; RCT, randomised controlled trial; SF-36, 36-items short form health survey.
Notes: ^a, Systematic reviews were not included, but were flagged for bibliography searches.

Seleksjon av studier

PRISMA flytskjemaene under illustrerer screenings- og seleksjonsprosessen for det originale søket (Figur D1) og for oppdateringen i 2023 (figur D2). I det originale søket ble det identifisert totalt 900 relevante publikasjoner. Etter en innledende screening av abstrakter, ble 679 ekskludert, og 49 gikk videre til sekundærscreening. Etter sekundærscreening av fulltekstartikler ble 47 studier ekskludert, dvs. at 2 unike studier ble inkludert. I oppdateringen i 2023 ble totalt 1 196 mulig relevante artikler eller abstrakter identifisert. 184 duplikater ble ekskludert. Etter primærscreening av abstrakter ble 900 ekskludert, og 112 gikk videre til sekundærscreening. Etter sekundærscreening av fulltekstartikler, ble 94 ekskludert. Dette resulterte i 19 publikasjoner som beskrev 13 unike studier ble inkludert. Siden datoene på søkene overlappet for å sikre at alle relevante publikasjoner ble identifisert, var det en studie som ble identifisert i begge søkene. Dette resulterte i 14 unike studier.

Figure D1. PRISMA flowchart for original HRQoL SLR

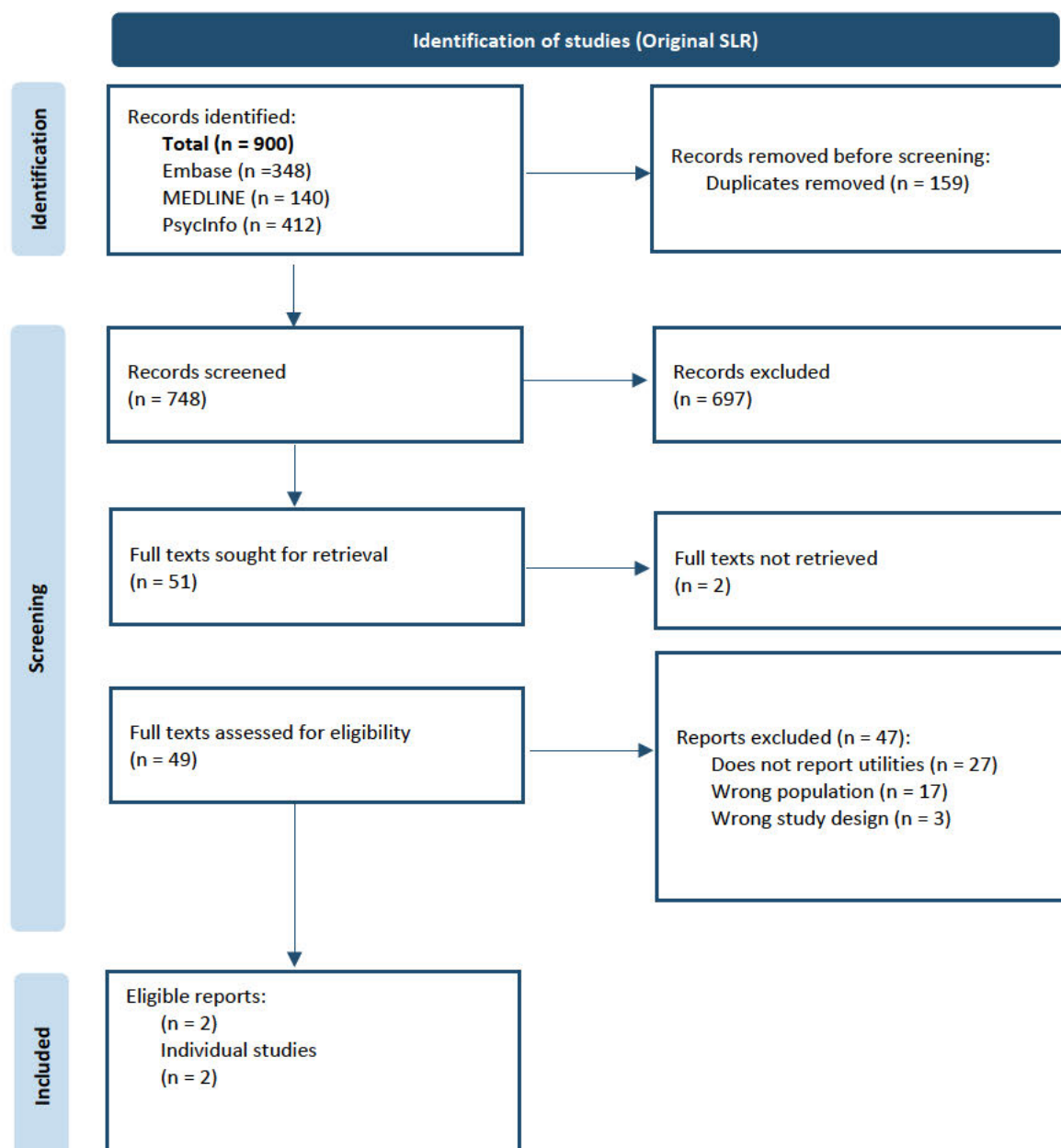
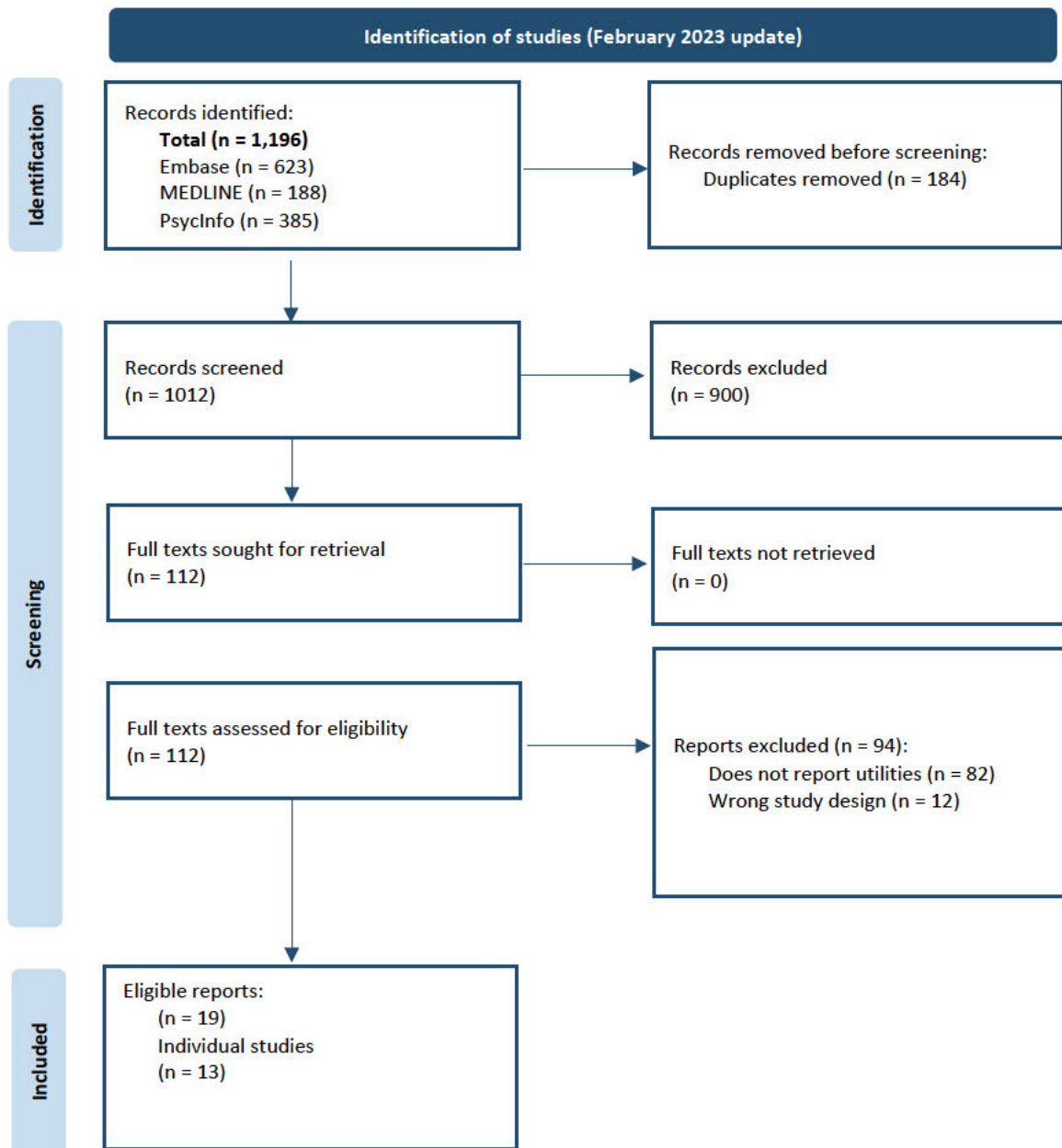


Figure D2. PRISMA flowchart for February 2023 update



Inkluderte studier

En oppsummering av de inkluderte studiene er vist i Tabell 43.

Tabell 43 Karakteristika og resultater fra inkluderte studier

Study name	• Treatment • Type of setting	• Country • Type of study	• Cohort size (response rates) • Health states	Method of elicitation & valuation	Utility data				
Studies assessing acute treatment									
Magliano 2016(108)	<ul style="list-style-type: none"> Icatibant/ BSC Acute 	<ul style="list-style-type: none"> Brazil Model-based 	<ul style="list-style-type: none"> NR 	Elicitation : Based on assumption corresponding to EQ-5D scores Valuation : NR	<ul style="list-style-type: none"> Extreme pain and moderate anxiety EQ-5D 3L 11312 scenario: 0.644 Extreme pain, moderate anxiety and being confined to bed EQ-5D 3L 31312 scenario: 0.26 				
Nordenfelt 2014(19)	<ul style="list-style-type: none"> NR Acute 	<ul style="list-style-type: none"> Sweden Population-based survey 	<ul style="list-style-type: none"> NR (74) Current health state: EQ-5D today The patient health state during their most recent HAE attack: EQ-5D attack 	Elicitation : EQ-5D scores (UK) Valuation : NR	Mean scores: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D today: 0.825 ± 0.207 EQ-5D attack: 0.512 ± 0.299; p<0.0001 Difference between EQ-5D today and EQ-5D attack Overall: -0.285, p<0.0001 Severity of attack Mild: 0.07, P < 0.05 Moderate: 0.369, P < 0.0001 Severe: 0.486, P < 0.0001 				
Tyson 2019(109)	<ul style="list-style-type: none"> On-demand treatment of HAE attacks Acute 	<ul style="list-style-type: none"> United States (assumption based on currency) Cost-effectiveness model 	<ul style="list-style-type: none"> NR HAE attack state No attack state 	Elicitation : NR (Seem to be based on Nordenfelt 2014, but not reported) Valuation : NR (Seem to be based on Nordenfelt 2014, but not reported)	Utility scores: <ul style="list-style-type: none"> HAE attack state: 0.51 No attack state: 0.83 				
HELP(110)	<ul style="list-style-type: none"> Lanadelumab / Placebo Acute 	<ul style="list-style-type: none"> NR Clinical Trial 	<ul style="list-style-type: none"> 125 NR 	Elicitation : EQ-5D-5L Valuation : NR		Mean EQ5D Score - Baseline	Mean EQ5DScore – End of study	VAS – Baseline	VAS – End of study

Study name	<ul style="list-style-type: none"> Treatment Type of setting 	<ul style="list-style-type: none"> Country Type of study 	<ul style="list-style-type: none"> Cohort size (response rates) Health states 	Method of elicitation & valuation	Utility data					
										Lanadelum ab 150mg Q4Weeks
					Lanadelum ab 300mg Q4Weeks	0.87	0.87	82.8	82.5	
					Lanadelum ab 300mg Q2Weeks	0.89	0.88	81.2	83.2	
					Placebo	0.89	0.88	81.9	84.2	
Studies assessing prophylactic treatment										
Lluncor 2018(111)	<ul style="list-style-type: none"> NR Prophylactic 	<ul style="list-style-type: none"> Spain Clinical observational study 	<ul style="list-style-type: none"> 56 (NR) NR 	Elicitation: EQ-5D Valuation: NR	Mean EQ-5D score: 0.86 ± 0.17 Patients receiving LTP vs. not: 0.76 ± 0.22 versus 0.92 ± 0.09, p<0.001					
COMPACT(112;113)	<ul style="list-style-type: none"> Haegarda (40IU and 60IU/kg)/placebo (high, low volume) Prophylactic 	<ul style="list-style-type: none"> NR Clinical study 	<ul style="list-style-type: none"> 90 (NR) NR 	Elicitation: EQ-5D-3L Valuation: NR		Baseline	Week 14; Mean (SD)/Median			
						All	Haegarda (40)	High vol PBO	Haegarda (60)	Low vol PBO
					HSV	0.89 (0.19)/1	0.91 (0.17)/1	0.87 (0.18)/1	0.92 (0.14)/1	0.87 (0.15)/1
					VAS	82.2 (17.13)/87	86.5 (16.6)/92	76.8 (18.0)/79	86.12 (12.3)/90	78.1 (21.7)/85
COMPACT OLE(114-116)	<ul style="list-style-type: none"> Haegarda (40IU and 60IU/kg) 	<ul style="list-style-type: none"> NR Open Label Extension of Clinical Study 	<ul style="list-style-type: none"> 126 NR 	Elicitation : EQ-5D Valuation : NR		Baseline; Mean		End of study; Mean change from baseline (95% CI)		
						Haegarda (40)	Haegarda (60)	Haegarda (40)	Haegarda (60)	
					HSV	0.93	0.87	0.03 (0.00, 0.06)	0.07 (0.01, 0.12)	

Study name	<ul style="list-style-type: none"> Treatment Type of setting 	<ul style="list-style-type: none"> Country Type of study 	<ul style="list-style-type: none"> Cohort size (response rates) Health states 	Method of elicitation & valuation	Utility data				
					VAS	82.89	79.75	4.33 (-0.13, 8.80)	7.45 (3.29, 11.62)
Studies assessing both acute and prophylactic treatment									
Javaud 2019(117;118)	<ul style="list-style-type: none"> SOS-HAE/ Usual practice Acute and prophylactic 	<ul style="list-style-type: none"> France Clinical study 	<ul style="list-style-type: none"> 200 (198 patients) NR 	Elicitation: EQ-5D-3L scores Valuation: French tariff	Utilities; Mean (SD) <ul style="list-style-type: none"> 12 months: 0.71 (0.12) 24 months: 0.70 (0.13) 				
Aygoren-Pursun 2016(119)	<ul style="list-style-type: none"> NR Both (acute attacks and between attacks) 	<ul style="list-style-type: none"> Germany, Denmark and Spain Population based survey 	<ul style="list-style-type: none"> 111 (100) Acute HAE state Between HAE attacks 	Elicitation: EQ-5D scores Valuation: Time trade-off (UK)	HS	All	Spain	Germany	Denmark
						Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
					Acute-Overall	0.4±0.3	0.4±0.3	0.5±0.3	0.4±0.3
					No pain/mild	0.6±0.3	0.5±0.3	0.7±0.2	0.7±0.2
					Moderate	0.5±0.3	0.4±0.3	0.6±0.2	0.4±0.3
					Severe	0.1±0.1	0.01±0.01	0.1±0.1	0.1±0.1
					Between attacks	0.7±0.2	0.7±0.3	0.7±0.2	0.7±0.2
p- value was 0.184 for utility score for Acute HAE state and 0.816 for between HAE attacks									
Studies in which treatment setting was unclear									
Nordenfelt 2017(120;121)	<ul style="list-style-type: none"> PdC1INH/androgen and tranexamic acid Both (acute and prophylactic) 	<ul style="list-style-type: none"> Sweden Population based survey 	<ul style="list-style-type: none"> 64 NR 	Elicitation: EQ-5D-5L scores Valuation: NR	EQ-5D-5L Index value: median (range) <ul style="list-style-type: none"> All: 0.84 (-0.02 to 1.00) Men: 0.88 (-0.02 to 1.00) Women: 0.82 (0.22 to 1.00) Prophylaxis <ul style="list-style-type: none"> Yes: 0.88 (0.30 to 1.00) 				

Study name	<ul style="list-style-type: none"> Treatment Type of setting 	<ul style="list-style-type: none"> Country Type of study 	<ul style="list-style-type: none"> Cohort size (response rates) Health states 	Method of elicitation & valuation	Utility data		
					<ul style="list-style-type: none"> No: 0.78 (-0.02 to 1.00) Pharmacotherapies: <ul style="list-style-type: none"> Androgen: 0.88 (0.55 to 1.00) Tranexamic acid: 0.81 (0.30 to 1.00) pdC1INH: 0.84 (0.36 to 1.00) 		
Phillips-Angel 2019(122)	<ul style="list-style-type: none"> NR NR 	<ul style="list-style-type: none"> Spain Population based survey 	<ul style="list-style-type: none"> 88 NR 	Elicitation : EQ-5D-5L Valuation : NR	EQ-5D-5L Mean score (SD) <ul style="list-style-type: none"> Men: 0.91 (0.9) Women: 0.82 (0.2) 		
Anderson 2022(123)	<ul style="list-style-type: none"> NR NR 	<ul style="list-style-type: none"> United States Population based survey 	<ul style="list-style-type: none"> 368 NR 	Elicitation : EQ-5D-5L Valuation : NR	EQ-5D-5L collected, but not reported in conference abstract.		
Lamacchia 2017(124)	<ul style="list-style-type: none"> NR NR 	<ul style="list-style-type: none"> Spain Population based survey 	<ul style="list-style-type: none"> 58 NR 	Elicitation: EQ-5D Valuation: NR	EQ-5D Mean score (SD) : 0.927 (0.098)		
Lo 2022(125;126)	<ul style="list-style-type: none"> NR NR 	<ul style="list-style-type: none"> England Time Trade Off based on vignettes 	<ul style="list-style-type: none"> 100 Patient: Attack-free state Patient: Abdominal attack state Patient: Facial attack state Patient: Hand attack state Patient: Laryngeal attack state Caregiver: caring for someone having a HAE attack 	Elicitation: Rescaled VAS Valuation: Time trade-off		VAS (SD)	TTO (SD)
					Patient: Attack-free state	68.5 (14.9)	0.783 (0.316)
					Patient: Abdominal attack state	33.6 (15.7)	0.345 (0.458)
					Patient: Facial attack state	41.7 (16.7)	0.483 (0.448)
					Patient: Hand attack state	43.1 (18.6)	0.582 (0.380)
					Patient: Laryngeal attack state	24.6 (15.2)	0.128 (0.529)

Study name	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment • Type of setting 	<ul style="list-style-type: none"> • Country • Type of study 	<ul style="list-style-type: none"> • Cohort size (response rates) • Health states 	Method of elicitation & valuation	Utility data		
					Caregiver: caring for someone having a HAE attack	59.9 (18.3)	0.762 (0.303)
<p>Key: CI, confidence interval; EQ-5D, EuroQol 5 dimension; HAE, hereditary angioedema; HS, health state; IQR, interquartile range; NR, not reported; PBO, placebo; SD, standard deviation; TTO, time trade-off</p> <p>Notes: ^a based on the circumstances faced by HAE patients in terms of availability of emergency medications, should they suffer a swelling attack</p>							

DMP sin vurdering

Det er søkt i et bredt utvalg av kilder, i tillegg til referanselisten til identifiserte systematiske oversikter. Søk og seleksjon ble utført av to personer uavhengig og uenighet løst ved diskusjon. PICO er relevant for metodevurderingen.

Appendiks 3: Evidenssyntese

For å beregne relativ effekt mellom lanadelumab og berotralstat 150mg har Takeda gjennomført indirekte sammenligninger av resultater fra studiene HELP-03 og APeX-2, som ble identifisert i litteratursøket. To direkte sammenligninger ble levert:

- En nettverksmetaanalyse (NMA) som inkluderer HELP-03 og APeX-2
- En MAIC (matching adjusted indirect comparison)-analyse av effekt og sikkerhet over lengre tid basert på de åpne forlengelsesstudiene av HELP-03 og APeX-2 (HELP OLE og APeX-2 del II).

Nettverksmetaanalyse

Studiedesign

Tabell 44 viser oversikt over HELP-03 og del I av APeX-2, som inngår i NMAen. Studiene er også oppsummert separat i Tabell 3 i kapittel 2.2.

Tabell 44 Oversikt over studiene i nettverkmetaanalysen

	HELP-03	APeX-2 part I
Study design	Phase 3, double-blind, placebo-controlled	Phase 3, double-blind, placebo-controlled
Trial type	Parallel	Parallel
Treatment groups	<ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab 150 mg Q4W (n = 28) • Lanadelumab 300 mg Q4W (n = 29) • Lanadelumab 300 mg Q2W (n = 27) • Placebo (n = 41) <p>Total n = 125</p> <p>Kun 300 mg-dosene er inkludert i godkjent dosering for voksne i preparatomtalen og var inkludert i NMAen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Berotralstat 110 mg QD (n = 41) • Berotralstat 150 mg QD (n = 40) • Placebo (n = 40) <p>Total n = 121</p> <p>Kun 150 mg er inkludert i godkjent preparatomtale og var inkludert i NMAen</p>
Administration	Subcutaneous injection	Oral
Treatment duration	26 weeks	24 weeks
Randomized population	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmed HAE type I/II • Age ≥12 years <p>History of HAE attacks: ≥1 investigator-confirmed HAE attack per 28 days during run-in period</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmed HAE type I/II • Age ≥12 years (United States and Canada); age ≥18 years (Europe) <p>History of HAE attacks: ≥2 investigator-confirmed HAE attacks in first 56 days of run-in period</p>

Primary endpoint	Number of investigator-confirmed HAE attacks over the 26-week double-blind treatment period	Rate of investigator-confirmed HAE attacks during the 24-week double-blind treatment period
------------------	---	---

Pasientkarakteristika

Tabell 45 viser sykdomskarakteristika og demografiske karakteristika for studiepasientene i HELP-03 og APeX-2 del I ved baseline.

Tabell 45 Baseline pasientkarakteristika for studiene i nettverksmetaanalysen (fra innsendt dokumentasjon)

Study arm	HELP			APeX-2 part-1		
	Lanadelumab 300 mg Q2W (n = 27)	Lanadelumab 300 mg Q4W (n = 29)	Placebo (n = 41)	Berotrastat 150 mg QD (n = 40)	Berotrastat 110 mg QD (n = 41)	Placebo (n = 40)
Mean (SD) age, years	40.3 (13.3)	39.5 (12.8)	40.1 (16.8)	40.0 (14.0)	40.4 (17.5)	44.5 (14.1)
Mean (SD) body weight, kg	90.6 (25.2)	78.5 (16.6)	76.3 (22.7)	87.6 (20.4)	78.8 (21.5)	84.9 (21.4)
Mean (SD) BMI, kg/m ²	31.0 (7.8)	28.1 (5.1)	27.5 (7.7)	30.4 (6.7)	27.5 (7.3)	29.3 (6.8)
Female, n (%)	15 (55.6)	19 (65.5)	34 (82.9)	23 (57.5)	30 (73.2)	27 (67.5)
White, n (%)	26 (96.3)	23 (79.3)	39 (95.1)	38 (95.0)	38 (92.7)	37 (92.5)
HAE Type I, n (%)	23 (85.2)	27 (93.1)	38 (92.7)	NR	NR	NR
HAE Type II, n (%)	4 (14.8)	2 (6.9)	3 (7.3)	NR	NR	NR
Mean (SD) run-in/baseline attack rate, attacks/month	3.5 (2.3)	3.7 (2.5)	4.0 (3.3)	3.1 (1.6)	3.0 (1.4)	2.9 (1.1)
Prior use of prophylaxis, n (%)	14 (51.9)	20 (69.0)	24 (58.5)	30 (75.0)	32 (78.0)	29 (72.5)

Utfallsmål

HAE-anfall per 28 dager var et utfall i nettverksmetaanalysen. Tabell 46 oppsummerer hvordan dette utfallsmålet var definert i de to studiene.

Tabell 46 Definisjoner av utfallsmålet HAE-anfall per 28 dager (tabell fra innsendt dokumentasjon, modifisert)

	HELP	APeX-2 part-1
Primary endpoint (Yes/No)	Yes	Yes
Time frame, wks	26 (from days 0–182)	24
Definition	Investigator-confirmed HAE attacks	Rate of investigator-confirmed attacks per month during the entire dosing period

Outcome measure	Attacks/28 d Et anfall telles ikke som et nytt anfall dersom symptomene fra forrige anfall opphørte mindre enn 24 timer før start av symptomer	Attacks/28 d Et anfall telles ikke som et nytt anfall dersom symptomene fra forrige anfall opphørte mindre enn 48 timer før start av symptomer
Absolute effects	Difference in change from baseline	Difference in change from baseline
Relative effects	Rate ratio	Rate ratio Relative decrease vs placebo in rate of attacks, %
Rapportering	Anfall rapporteres av pasient/omsorgsperson innen 72 timer etter anfallsstart	Pasienten fyller daglig ut elektronisk symptomdagbok, hvor anfall også rapporteres
Frequency of observation	On an individual basis	On an individual basis
Statistical methods	Difference was estimated from a nonlinear function of the model parameters. Results of rate ratio are from a Poisson regression model accounting for overdispersion; treatment group and normalised baseline attack rate were fixed effects. The logarithm of time (days) each patient was observed during the treatment period was an offset variable.	Statistical analysis is based on a negative binomial regression model where the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable.
Accounted for baseline attack rate	Yes	Yes
Accounted for the crossover design	Not relevant	Not relevant
Accounted for multiplicity	Yes because of different lanadelumab dosing regimens	No
Imputation of missing data?	No	No

Statistisk modell

I en NMA bevares randomiseringen fra studiene som er inkludert i analysen, slik at effekten av legemidlet kan skilles fra effekten av placebo. Det kan delvis ta hensyn til prognostiske karakteristikk hos pasienter fra ulike studier. Alle analysene ble utført med *frequentist weighted regression-based*-metode (44). Analysen brukte utelukkende *random-effect*-modeller for å ta hensyn til heterogenitet. Studievekten er det inverse av den tilsvarende intra-studievariansen i en *fixed-effect*-modell.

Resultater

Resultater er presentert i kapittel 3.6.2.

DMP sin vurdering:

HELP-03 og APeX-2 del 1 har sammenlignbare studiedesign. Begge er dobbeltblinde placebokontrollerte fase III-studier. De er begge globale studier utført i USA/Europa/noen få andre land, i omtrent samme tidsrom, HELP-03 startet i 2016 og APeX-2 i 2018.

Begge studiene inkluderer pasienter fra 12 år med bekreftet HAE diagnose (HAE type I eller II), og baselinekarakteristika viser generelt sammenlignbare studiepopulasjoner. Dette er diskutert i PICO-

kapitlet (kapittel 3.3 Pasientpopulasjon). Behandlingstiden er sammenlignbar, dvs. 26 og 24 uker for henholdsvis HELP-03 og APeX-2 del 1, og primærendepunktet i begge studiene er antall utprøverbekreftede HAE-anfall. Det er imidlertid noen små forskjeller hvordan anfallene ble rapportert. I HELP-03 måtte deltakerne selv rapportere nye anfall, mens deltakerne i APeX-2 fylte ut en symptomdagbok, inkludert evt. nye anfall, daglig. Dette kan evt. har medført underrapportering av anfall i HELP-03 sammenlignet med APeX-2. En annen forskjell var at det i HELP-03 var tilstrekkelig med 24 timer symptomfrihet etter et anfall før et nytt anfall ble regnet som et separat anfall, mens denne perioden i APeX-2 var 48 timer. Ifølge medisinske fagekspert er det få anfall som kommer såpass tett, slik at dette trolig har liten betydning.

DMP vurderer totalt sett at antakelsen om *exchangeability* er ivaretatt og at studiene er tilstrekkelig like til å utgjøre grunnlag for sammenlignende analyser.

NMA ble utført ved å bruke Rucker *et al*-algoritmen for R som tar hensyn til korrelasjon mellom behandlingsarmer i en studie. DMP gjentok analysen ved bruk av Stata 16.1 og kom frem til samme punktestimater for rate ratio (RaR) for HAE anfallsrate per 28 dager. Takeda brukte en *random effects*-modell som gir samme resultat som *fixed effect*-modellen dersom det kun er en studie for hver behandling per sammenligning.

DMPs konklusjon: NMA-resultatene vurderes å være valide for bruk i den økonomiske modellen.

MAIC (matching adjusted indirect comparison)

Studiedesign

Tabell 47 viser oversikt over HELP OLE og APeX-2 del 2 som inngår i sammenligningen. Studiene er oppsummert separat i Tabell 3 i kapittel 2.2.

Tabell 47 Studiedesign for HELP OLE og APeX-2 del 2

	HELP OLE	APeX-2 part 2
Study design	Fase 3, åpen forlengelsesstudie	Fase 3, åpen forlengelsesdel av APeX-2 del 1
Treatment groups	<p>Roll-over-pasienter fra HELP-03: Lanadelumab 300 mg, deretter 300 mg etter første anfall («wait-and-dose»), deretter 300 mg hver 2. uke (n = 109)</p> <p>Nye pasienter: Lanadelumab 300 mg hver 2. uke (n = 103)</p> <p>I MAIC-en ble roll-over-pasienter (dvs de som fikk placebo eller lanadelumab 300 mg Q2W, 150 mg Q4W, 300 mg Q4W før) og nye pasienter inkludert.</p>	<p>Pasienter som hadde fått placebo i del 1 ble rerandomisert til en av de to gruppene i del 2:</p> <p>Berotrastat 110 mg daglig (n = 17) Berotrastat 150 mg daglig (n = 17)</p> <p>Pasientene som fikk berotrastat 150mg (40 randomisert) eller berotrastat 110mg (41 randomisert) i del 1, fortsatte dosering i del 2.</p> <p>I MAIC-analysen ble bare pasienter som fikk berotrastat 150mg i del 2 og placebo i del 1 (N=17) brukt.</p>
Administration	Subkutan injeksjon	Oral

Treatment duration	30 måneder	24 uker (uke 24 til 48 i APeX-2)
Follow-up duration	30 måneder i gjennomsnitt	48 uker
Randomized population	<ul style="list-style-type: none"> Confirmed HAE diagnosis type I/II Age ≥ 12 years History of HAE attacks: ≥ 1 investigator-confirmed HAE attack per 28 days during run-in period, eller minst 1 selvrapportert anfall de siste 12 ukene for nye pasienter 	<ul style="list-style-type: none"> Confirmed HAE diagnosis type I/II Age ≥12 years (United States and Canada); age ≥18 years (Europe) History of HAE attacks: ≥ 2 investigator-confirmed HAE attacks in first 56 days of run-in period
Primary endpoint	Langtidssikkerhet Langtidseffekt (anfallsfrekvens/28 dager) Doseringsfrekvens (tid til første anfall for roll-over-pasienter)	Sikkerhet og tolerabilitet Effekt (anfallsfrekvens/28 dager) Livskvalitet

Pasientkarakteristika

Tabell 48 viser sykdomskarakteristika og demografiske karakteristika for studiepasientene i HELP OLE og APeX-2 del 2 ved baseline.

Tabell 48 Sammenlignende tabell av pasientkarakteristika for studiepasientene i HELP OLE og APeX-2 del 2 (fra innsendt dokumentasjon)

Variable	HELP OLE (N=223)	APeX-2 extension part 2 (13) (N=34)
Mean age [years]	41	45.25
Mean weight [kg]	80.86	86.65
BMI	28.42	29.95
% Female	68	70.6
Age of symptom onset	12.57	NR
Baseline attack rate	3.09	2.85
Treatment duration in weeks	115	48

Statistisk modell

Den indirekte sammenligningen av lanadelumab (individuelle pasientdata fra HELP OLE) og berotralstat (aggregerte data fra APeX-2-studien) ble gjort som en MAIC (*matching adjusted indirect comparison*) for å justere for mulig ubalanse i baseline-karakteristikk mellom behandlingsarmene.

Matchingen ble gjort ved å vekte pasientene i HELP OLE etter sannsynligheten for å ha blitt inkludert i APeX-2. Denne framgangsmåten ligner *propensity score*-vekting, men siden IPD (individuelle pasientdata)

ikke var tilgjengelig fra APeX-2 kunne ikke den vanlige maximum likelihood-metoden brukes for å estimere parametrene i *propensity score*-modellen. En alternativ *moments*-metode ble derfor benyttet.

Etter matching og vektning av IPD, ble de vektete utfallene beregnet, og resultatene sammenlignet. IPD ble vurdert ved bruk av SAS v9.4 og matching ved bruk av R v3.6.2.

En Poisson-regresjon ble utført for å estimere månedlig HAE anfallsrate i HELP-03-studien, fra vektete IPD fra MAIC. Logaritmen av antall dager en pasient ble observert i løpet av behandlingsperioden ble inkludert som en «offset»-variabel i modellen for å justere for forskjeller i oppfølgingstid. Mulige konsekvenser av overdispersjon ble undersøkt ved hjelp av Pearsons spredningsstatistikk (forholdet mellom Pearson's Chi²-statistikk og tilsvarende frihetsgrader) eller alternativt forholdet mellom modellavviket og tilsvarende frihetsgrader.

Resultater

Ved å inkludere alle relevante kovariater i analysene, resulterte den effektive utvalgsstørrelsen for HELP OLE-studien i $N_{\text{eff}} = 179$ (Tabell 49).

Tabell 49 Utvalgsstørrelse før og etter matching

Effect modifiers and possible prognostic factors to match	Before matching*		After matching
	Study arm from HELP OLE (m/IPD) N=212	Study arm from APeX-2 (m/AD) N=34	Study arm HELP OLE (m/IPD) $N_{\text{eff}} = 179$
Age	40.7	45.3	45.3
Weight, mean, kg	80.9	86.7	86.7
Female, %	67.5	70.6	70.6
Baseline attack rate, mean, attacks/months	3.1	2.9	2.9

* After using the inclusion and exclusion criteria from the comparator study on IPD from the index study.

MAIC resulterte i en rate ratio (RR) på 0,2714 ved sammenligning av lanadelumab 300 mg Q2W og bertralstat 150 mg QD. For å justere for oppfølgingstiden ble kun hendelser som skjedde frem til uke 48 i HELP OLE-studien vurdert, og varigheten av oppfølgingstiden ble begrenset til maksimalt 48 uker.

Tabell 50 HAE anfallsrate per 28 dager (RR) målt over 48 uker

HAE attack rate at 28 days	Study arm from HELP OLE (m/ IPD)	Study arm from APeX-2 (m/AD)	Rate Ratio, 95% CI (p-value) A vs B
1 before matching	-	1.06	-
1 after matching	0.29	1.06	0.27, 95% CI (0.24, 0.31), $p < 0.0001$

Lanadelumab 300 mg Q2W vs. berotralstat 150 mg QD			
RR	95% CIU	95% CIL	p-value
0.2714	0.2408	0.3060	<0.00001

HELP-04 lanadelumab 300 mg Q2W			
Rate	95% CIU	95% CIL	p-value
0.2877	0.2179	0.3800	<0.0001

APeX-2			
Rate	95% CIU	95% CIL	p-value
1.0600	0.5700	1.5500	0.76375

Figur 3 HAE anfallsrate per 28 dager (RR) målt over 48 uker. Abbreviations: CIL: Confidence interval Lower; CIU: Confidence interval Upper, RR: Rate ratio, Q2W: Every two weeks, QD: One a day

DMP sin vurdering:

MAIC-analysen sammenlignet lanadelumab 300 mg Q2W med berotralstat 150 mg. Effektdata ble hentet fra HELP-OLE, en åpen utvidelsesstudie til HELP-03, og fra APeX-2 del 2, en dobbeltblindet forlengelsesstudie som sammenligner berotralstat 150 mg med 110 mg. Utprøver-bekreftede HAE-anfall ble inkludert i analysen. I HELP-OLE fikk alle pasientene lanadelumab 300 mg Q2W. De hadde tidligere fått enten placebo eller ulike doser lanadelumab i HELP-03, eller ble rekruttert direkte til HELP-OLE. Alle pasientene i APeX-2 del 2 derimot hadde fått placebo i APeX-2 del 1.

Begge studiene har høy risiko for skjevhet da pasienter og utprøvere var klar over at pasientene fikk en aktiv behandling (selv om dosen ble blindet i APeX-2). Risikoen for skjevhet i studieutførelse og vurdering anses derfor som høy. I tillegg anses risikoen for seleksjonsskjevhet som høy for HELP-OLE da den også rekrutterte nye pasienter.

Start- og stoppunkt for å måle frekvensen av HAE-anfall er forskjellig mellom studiene. I HELP-03 fikk roll-over-pasienter en enkeltdose på 300 mg på dag 0 (som falt sammen med det siste besøket [dag 182] i HELP-03-studien), og behandlingen ble deretter stoppet inntil pasientene opplevde sitt første utprøver-bekreftede HAE-anfall («doser-og-vent»-periode). Analysen regnet ikke med dette første utprøver-bekreftede HAE-anfallet. I motsetning til dette antas det at HAE-anfall ble regnet fra re-randomiseringen i APeX-2 del 2. Observasjonsperioden i APeX-2 del 2 på 24 uker (avhengig av hvilken 28 dagers anfallsrate som ble beregnet) synes også kortere enn for HELP-03 hvor pasienter ble utsatt for lanadelumab i 29,6 måneder i gjennomsnitt. Takeda begrenset oppfølgingstiden til 48 uker for beregning av 28 dagers anfallsrate for MAIC-en. Det er uklart hvordan denne forskjellen i oppfølgingstid mellom studiene vil påvirke MAIC-resultatene.

Effektdata for lanadelumab anses ikke som representative for klinisk praksis. Lanadelumab-armen i MAIC-analysene var utelukkende basert på Q2W-dosen. Basert på data fra HELP-03 og INTEGRATED-studien aksepterer DMP imidlertid at en stor andel av pasientene vil gå over til Q4W-dosering etter 6 måneder (se kapittel 3.4). Kostnadene for lanadelumab er nedjustert tilsvarende i den økonomiske modellen. Derfor vil ikke bruk av en effekt basert på Q2W-dosering være i tråd med andre forutsetninger i modellen. Effektdata for berotralstat er basert på 150 mg daglig dosering som er representativ for klinisk praksis. Kohortstørrelsen på 17 pasienter som ble fulgt i 24 uker anses imidlertid som liten for å gi et pålitelig estimat av effekt.

Matching av pasientkarakteristikker i HELP-OLE-studien til APeX-2-kohorten var basert på de sammenslåtte gruppene av berotralstat 150 mg og berotralstat 110 mg. Dette er problematisk da berotralstat 110 mg ikke brukes i klinisk praksis og effektdata fra denne dosen ikke brukes i MAIC-en. For en uankret MAIC (dvs. basert på absolutte effekter, i motsetning til relative effekter vs en felles komparator) bør alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer inkluderes i analysen. Imidlertid ble

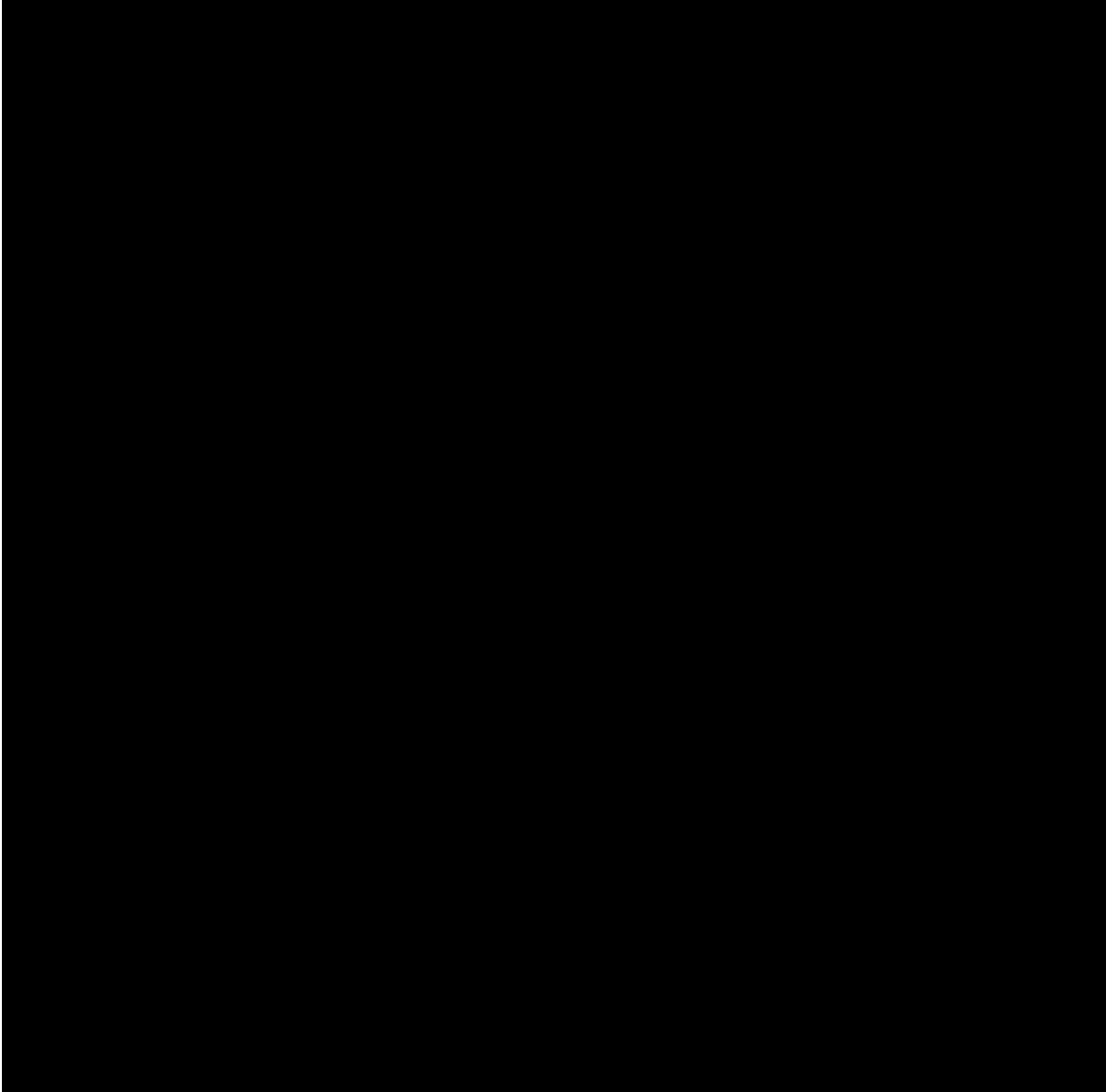
bare alder, kjønn, vekt og baseline anfallsrisiko brukt i modellen. Takeda ble bedt om å gi en statistisk og klinisk begrunnelse for å inkludere bare de 4 kovariatene, selv om informasjon om rase og tidligere profylaktisk behandling ble publisert for berotralstat. Firmaet har gjennomført et målrettet litteratursøk som gir støtte til de inkluderte kovariatene, men andre faktorer som rase, tidligere profylaktisk behandling, familiehistorie med HAE, HAE-type, komorbiditeter har også et potensial for å være prognostiske (127-132). De hevdet også at matching av for mange faktorer ville redusere den effektive populasjonsstørrelsen av HELP-OLE betraktelig, dvs. fra 179 (når matchet med 4 variabler) til 59 (når det i tillegg ble matchet for tidligere lanadelumab-behandling). DMP er enig i at reduksjonen i utvalgsstørrelsen vil være betydelig, men vil også være på linje med antallet i APeX-2-kohorten på 17 pasienter. Til slutt ba DMP om sammenligning av alle tilgjengelige pasientkarakteristikker etter matching for 4 variabler for å vurdere gjenværende skjevhet. Takeda har imidlertid ikke levert disse dataene.

Totalt sett anses ikke MAIC-resultatene som pålitelige. Sammenligningen er basert på en begrenset kohortsstørrelsen for berotralstat og utvalget av de 4 variablene for matching er ikke godt begrunnet. Forlengelsesstudiene mangler komparator, og kunnskapen om en aktiv behandling kunne ha påvirket studiegjennomføringen og vurderingen av HAE-anfallsrate. Videre er effektdataene basert på Q2W-dosen av lanadelumab ikke i samsvar med forventet klinisk praksis.

DMP sin konklusjon: MAIC-resultatene anses ikke som tilstrekkelig pålitelige for å brukes i den økonomiske modellen. Modellresultatene er svært sensitive for det relative effektestimateret og risikoen for skjevhet (på grunn av studiedesignet av HELP-OLE og APeX-2, samt valg av kovariabler for MAIC-en) anses for stor.

Appendiks 4: Pasientkarakteristika INTEGRATED

Tabell 51 Pasientkarakteristika fra INTEGRATED-studien (tabell 1 fra (15))



Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med berotralstat. DMP sine beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen $A = 41$. Kilder for alder er HELP-03-studien og informasjon fra medisinske fageksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁷. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁸. Tabell 53 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

DMP sine beregninger er vist i tabellen under.

Tabell 52 DMP sine beregninger av absolutt prognosetap (APT)

Alder	A	41
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	34,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	27,82
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7,1

⁷ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.]

⁸ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁹ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene¹⁰ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹¹. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹², men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹³.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (25), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70^{14f} (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁵ av rådata fra Stavem et al¹⁶. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁷. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁹ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.]

¹⁰ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹¹ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹² Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹³ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁴ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁵ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁶ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁷ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 53 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Vedlegg X: Kommentarer fra produsent

ID2022_100 Takhzyro (lanadelumab): Kommentarer fra Takeda

Takeda setter pris på muligheten til å kommentere DMPs rapport. Samlet sett gir rapporten en solid og grundig vurdering av Takhzyro. Det er imidlertid enkelte aspekter Takeda anser som faktafeil og ikke i samsvar med virkeligheten og norsk klinisk praksis.

Dobbel negativ vektning av akutt- og etterfølgende behandling

I basisanalysen velger DMP, på bakgrunn av HAE anbudsrangering, å legge til grunn at Cinryze vil være eneste behandling brukt som etterfølgende- og akuttbehandling (altså ingen bruk av Berinert). De faktiske salgstallene fra norsk klinisk praksis viser derimot at en salgsfordeling på 20% Cinryze og 80% Berinert gjenspeiler virkeligheten, og dermed vil være korrekt å bruke. Bruk av Cinryze som eneste etterfølgende- og akuttbehandling er heller ikke i tråd med DMPs egne retningslinjer som anbefaler at modellen skal være i tråd med norsk klinisk praksis (seksjon 12.1 i retningslinjene¹⁸).

DMP antar at alle nye pasienter og pasienter med pågående behandling med Berinert, umiddelbart vil bytte til Cinryze. Dette medfører ikke riktighet. Basert på faktaene (se under), er det å sette Cinryze til 100% markedsandel i modellen ikke representativt, men en grov overestimering og må betraktes som faktafeil.

Anbudsutforming: I anbudet stilles det ikke krav om å endre velfungerende behandling. Det betyr at bruk av det førsterangerte medikamentet kun vil gjelde ved oppstart av behandling på nye pasienter eller for pasienter der Berinert ikke fungerer (jr. P.6.3 i Konkurranses grunnlaget: «Førsterangerte legemiddel per sammenligningsgruppe vil ha best prioritet ved oppstart og endring av behandling i avtaleperioden»).

Pasientgrunnlag: Det er årlig svært få nye pasienter som trenger langtidsprofylakse. HAE er en arvelig sykdom og pasientpopulasjonen er stabil. Man regner med 1-2 nye pasienter ila en anbudsperiode, og det er ikke gitt at de vil være relevante for langtidsforebyggende behandling. Pasienter som har stått på behandling fra før, og som er godt kontrollert med Berinert, vil ikke bli endret fra Berinert til Cinryze. Det er derfor svært liten sjanse for at Cinryze vil ta 100% av markedet, til tross for at Cinryze vant anbudet.

Salgstall: De reelle salgstallene fra IQVIA database viser et klart bilde over en markedsfordeling mellom Cinryze og Berinert flere år tilbake i tid. Siden 2017 har det vært tilnærmet 20/80 fordeling mellom henholdsvis Cinryze/Berinert uavhengig av anbud. Før anbudet startet i 2021 var det ingen retningslinjer eller restriksjoner i forskrivningspraksis, og Berinert var forskrevet til de fleste pasientene. Det pågående anbudet med Cinryze som førsterangert C1-hemmer er allerede i sitt 5 måned, og salgsdata frem til nå viser ingen tegn til at Cinryze kommer til å overta 100% av C1-markedet.

Pasient- og klinikerperspektiv: Ved en så uforutsigbar sykdom som HAE, og med risiko for økt anfallsrate og potensielt alvorlige anfall, ønsker hverken pasienter eller klinikere å risikere og endre en behandling som oppleves å gi god kontroll, etter hva Takeda erfarer.

Norsk klinisk praksis: Etter hva Takeda har fått opplyst skjer oppfølging av pasienter hver 6 eller 12 måned, dersom de opplever å ha god kontroll over sykdommen. Det er inget insentiv for å aktivt kalle inn

¹⁸ <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-april2024.pdf>

pasienter til kontroll med mindre det oppstår en endring i sykdomsaktivitet. Pasienten vil da på eget initiativ ta kontakt med spesialisten.

Takeda er prinsipielt uenig i bruk av anbudspriser og ikke refusjonspriser som grunnlag for refusjonsbeslutninger

Takeda mener at refusjonsbeslutningen for ny teknologi bør baseres på maksimalrefusjonspris og ikke priser i et anbud. I vurderingen av Takhzyro legger DMP nåværende anbudspriser til grunn. Denne praksisen kan incentivere selskaper til å tilby eller ikke tilby anbudsrabatt basert på om et nytt produkt er under vurdering eller ikke. Takeda mener dette således kan hindre introduksjon av nye effektive behandlinger. Anbudspriser varierer fra år til år og gir kun et øyeblikksbilde som raskt kan endre seg ved neste anbud. Med denne praksisen baserer refusjonsbeslutningen seg på flaks/uflaks med gjeldende anbudspriser og ikke en objektiv metodevurdering av kostnadseffektiviteten av ny teknologi. Risikoen for at kostnadseffektiv behandling ikke vil bli innført er derfor svært høy.

Langvarig og relativ effekt av Takhzyro er godt etablert og dokumentert

Med de omfattende kliniske forsøksdataene og virkelighetsdataene (real-world evidence) som finnes for Takhzyro, er den langsiktige effekten og sikkerheten godt etablert og dokumentert, og etterlater liten tvil om at Takhzyro er en effektiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for HAE-pasienter med behov for langtidsprofylakse (LTP). Takhzyros relative effekt sammenlignet med Orladeyo er også godt dokumentert, og viser en betydelig reduksjon i HAE-anfall.

Kliniske studier: HELP-03-studien¹⁹ og HELP OLE²⁰ viste Takhzyros effektivitet, med 96,6% av pasientene som oppnådde en $\geq 50\%$ reduksjon i anfall. Effekten holdt seg stabil i en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på ≈ 30 måneder med en gjennomsnittlig reduksjon i HAE-anfall på 87,4%.

Real-World Evidence: INTEGRATED-studien²¹ bekreftet resultatene fra de kliniske studiene, og viste vedvarende effektivitet over 36 måneder i Europeisk klinisk praksis.

Relativ effekt: Den relative effekten av Takhzyro vs Orladeyo var etablert i nettverksmetaanalysene (NMA)²² akseptert av DMP. NMA viser at Takhzyro er statistisk significant bedre enn Orladeyo. Pasientene som fikk Takhzyro hadde 77% større reduksjon i antall anfall i studieperioden sammenlignet med Orladeyo. Ved sammenligning av de primære resultatene fra fase III-studiene (HELP-03 og APeX-2²³) var gjennomsnittlig antall anfall per måned 0,26 for Takhzyro (ved uke 26) og 1,31 for Orladeyo (ved uke 24). Disse resultatene viser at sammenlignet med Orladeyo resulterte behandling med Takhzyro i en ytterligere reduksjon i antall anfall med 1 hver måned, eller 12 anfall per år i gjennomsnitt.

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480729/>

²⁰ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15011>

²¹ Magerl MB, L.; Martinez, S. I.; Gavini, F.; Bent-Ennakhil, N.; Sayegh, L.; Andresen, I. Real-world Effectiveness of Lanadelumab in European Patients with HAE Type I/II: Results from the Retrospective INTEGRATED Study. European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) Hybrid Congress; 9-11 June 2023; Hamburg, Germany 2023.

²² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10402909/>

²³ [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)31484-6/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)31484-6/fulltext)