

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_048: Berotralstat (Orladeyo)
for rutinemessig forebygging av
tilbakevennende anfall av hereditært
angioødem (HAE) hos voksne og
ungdom i alderen 12 år og eldre

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

22-09-2021

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.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket 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 Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Orladeyo (berotralstat). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av berotralstat i henhold til bestilling ID2021_048 (oppdatert 20.08.2021): berotralstat for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvelig hereditært angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Biocryst Pharmaceuticals.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler berotralstat til forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE). Berotralstat er en kallikreinhemmer til oral bruk. Den generelle kliniske effekten av berotralstat til forebyggende behandling av akutte angrep ved HAE er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Biocryst Pharmaceuticals anslår at om lag ■■■ pasienter er aktuelle for forebyggende behandling av HAE med berotralstat i Norge.

Forebyggende behandling av arvelig angioødem i norsk klinisk praksis

Ved forebyggende behandling benyttes legemidler til å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av anfall. Ifølge europeiske retningslinjer er anbefalt førstevalg i forebyggingen C1-esteraseinhibitor (C1-INH) (Cinryze og Berinert) – både for korttidsforebyggende og langtidsforebyggende behandling (1). Berinert kan settes som subkutane injeksjoner, mens Cinryze må settes intravenøst. C1-INH til intravenøs bruk er eneste legemiddel som per i dag er innført til forebygging av HAE i norsk klinisk praksis. Berinert subkutan til langtidsforebyggende behandling er foreløpig ikke innført i Norge. Lanadelumab, en kallikreinhemmer, er indisert til rutinemessig forebygging av residerende HAE-anfall, men er heller ikke innført.

Effektdokumentasjon

Det foreligger ingen studier som direkte sammenligner effekten av berotralstat mot C1-INH. Effektdokumentasjonen som foreligger for berotralstat er basert på en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie (APeX-2) med hovedmål å vurdere effekt og sikkerhet av berotralstat for forebygging av anfall hos pasienter med HAE. Det primære effektpunktet i studien var frekvensen av utprøverbekreftede HAE-anfall i hele 24-ukers behandlingsperioden (dag 1 til uke 24). Behandling med berotralstat (150 mg) viste i denne studien en signifikant reduksjon i anfallshyppighet i behandlingsarmen (1,31 anfall/måned) i forhold til placebo (2,35 anfall/måned).

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Sykehusinnkjøp er i gang med å lyse ut en åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av HAE (LIS 2099a HAE). Planlagt avtalestart er 01.02.2022. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 ARVELIG ANGIOØDEM	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 FOREBYGGENDE BEHANDLING AV AKUTTE ATTAKKER VED ARVELIG ANGIOØDEM	9
1.4.1 <i>Behandling med berotralstat</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Plassering av berotralstat i behandlingstilbudet</i>	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
REFERANSER.....	22

LOGG

Bestillings-ID:	ID2021_048: Berotralstat for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre
Ordlyd i bestilling (Oppdatert 20.08.2021):	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for berotralstat for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Biocryst Pharmaceuticals
Preparat:	Orladeyo
Virkestoff:	Berotralstat
Indikasjon:	Orladeyo er indisert for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.
ATC-nr:	B06AC06
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	30-04-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-03-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-06-2021
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	02-07-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	22-09-2021
Saksbehandlingstid:	97 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 97 dager.
Saksutredere:	Maria Lexberg

ORDLISTE

AE-QOL	Angioedema Quality of Life questionnaire
C1-INH	C1- esteraseinhibitor
HAE	Arvelig angioødem
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MCID	Minimum clinical important difference
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QD	Én gang daglig
QoL	Livskvalitet
SEM	Standard error of the mean
TEAE	Legemiddelrelaterte behandlingsinduserte bivirkninger
TESAE	Legemiddelrelaterte behandlingsinduserte alvorlige bivirkninger

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen oppsummeres effekt og sikkerhet av berotralstat (Orladyeo) til rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvelig angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2021_048) og godkjent preparatomtale.

Den 30. april 2021 ble det gitt markedsføringstillatelse for berotralstat (Orladyeo).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av berotralstat til forebyggende behandling av akutte angrep ved HAE vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

1.2 ARVELIG ANGIOØDEM

Arvelig angioødem (HAE) er en sjelden genetisk sykdom preget av tilbakevendende og potensielt livstruende slimhinnehevelser (2). HAE kjennetegnes av episoder med væskeansamling utenfor blodårene, noe som forårsaker rask hevelse i vev i hender, føtter, lemmer, ansikt, tarmkanal eller luftveier. Sykdommen arter seg svært forskjellig fra person til person. Noen er hardt rammet med flere anfall i måneden, mens noen aldri får slike anfall. Symptomene begynner ofte i barneårene og forverres rundt puberteten. Anfallet kan opptre med uker og måneders mellomrom, hvor pasienten er fullstendig symptomfri i tiden mellom disse. Faktorer som kan provosere et anfall er kraftig fysisk aktivitet, mekanisk belastning, insektstikk, høy varme eller kulde, infeksjoner, operasjoner eller psykisk stress. I mange tilfeller lykkes man ikke å identifisere hva som er den utløsende faktoren.

Mutasjoner i SERPING1, genet som koder for C1-INH (C1-esteraseinhibitor), er ansvarlig for de fleste tilfellene av HAE. C1-INH er en viktig regulator av kritiske enzymer som er involvert i vaskulær permeabilitet og dets mangel fører til lekkasje av væske til vev og utvikling av ødem ved HAE-anfall (1, 3). Det finnes hovedsakelig to former for HAE: type 1 (C1-INH mangel) og type 2 (dysfunksjonell C1-INH).

1.2.1 Pasientgrunnlag

HAE er en meget sjelden tilstand. Det er i dag diagnostisert om lag 100 personer med HAE i Norge, men trolig er HAE underdiagnostisert, og faktisk antall personer med HAE i Norge er trolig høyere (2). Median alder ved debut er anslått å være rundt 25 år. Den innsendte dokumentasjonen fra Biocryst Pharmaceuticals omfatter forebyggende behandling av akutte angrep ved HAE. Ifølge Biocryst Pharmaceuticals omfatter denne populasjonen om lag ■■■ pasienter i Norge. Differansen forklares med at ikke alle pasienter har hyppige og/eller alvorlige anfall og vil dermed ikke ha behov for langtidsforebyggende behandling.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Dette kriteriet får kun betydning dersom Biocryst Pharmaceuticals dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

HAE er en potensielt livstruende sykdom. Hvis det er slimhinner i svelget eller strupehodet som rammes, kan tilstanden føre til pustebesvær og i verste fall til kvelning (4).

1.4 FOREBYGGENDE BEHANDLING AV AKUTTE ATTAKKER VED ARVELIG ANGIOØDEM

1.4.1 Behandling med berotralstat

- **Indikasjon**
Berotralstat er indisert for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvelig angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.
- **Virkningsmekanisme**
Berotralstat er en hemmer av plasma kallikrein. Plasma kallikrein er en serinprotease som spalter kininogen med høy molekylvekt, noe som frigir bradykinin, en potent vasodilatator, som øker vaskulær permeabilitet. Hos pasienter med HAE som følge av C1-INH-mangel eller -dysfunksjon, er normal regulering av plasma kallikreinaktivitet nedsatt, noe som fører til ukontrollerte økninger i plasma kallikreinaktivitet og bradykininfrisetting, som resulterer i HAE-anfall med angioødem.
- **Dosering**
Den anbefalte dosen for voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier ≥ 40 kg er 150 mg berotralstat (kapsel) én gang daglig.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene er abdominalsmerter (rapportert av 21 % av pasientene), diaré (rapportert av 15 % av pasientene) og hodepine (rapportert av 13 % av pasientene). De gastrointestinale bivirkningene ble rapportert hovedsakelig i de første 1-3 månedene ved bruk av berotralstat og gikk over uten legemidler mens behandlingen med berotralstat fortsatte. Nesten alle hendelsene av abdominalsmerter (99 %) var milde eller moderate med en median varighet på 3,5 dager. Nesten alle hendelsene av diaré (98 %) var milde eller moderate med en median varighet på 3,2 dager.

For ytterligere opplysninger henvises det til preparatomtale for berotralstat (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ingen helbredende behandling for HAE, men behandling kan dempe og redusere anfall. Det finnes ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for HAE, men det finnes europeiske retningslinjer (1). Behandlingen består av akuttbehandling ved anfall, korttidsforebyggende ved kjente triggerere for anfall (tannbehandling, operasjoner – som omtalt under kapittel 1.2) og langtidsforebyggende mot anfall for å redusere behovet for akuttbehandling (4). Siden markedsføringstillatelsen for berotralstat og aktuell

bestilling gjelder forebygging av tilbakevendende HAE-anfall, er akuttbehandling ved anfall ikke omtalt videre i denne metodevurderingen.

Ved forebyggende behandling benyttes legemidler til å redusere hyppigheten og alvorlighetsgraden av anfall. Ifølge europeiske retningslinjer er anbefalt førstevalg i forebyggingen C1-INH (Cinryze og Berinert) – både for korttidsforebyggende og langtidsforebyggende behandling (1). Berinert settes som subkutane injeksjoner, mens Cinryze må settes intravenøst. Cinryze er metodevurdert av Legemiddelverket og hadde forhåndsgodkjent refusjon på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene fra 01.02.2019 (6). Berinert subkutan er også metodevurdert, men foreløpig ikke innført i Norge (7). Lanadelumab (Takhzyro) er en kallikreinhemmer til subkutan injeksjon som er indisert og metodevurdert til rutinemessig forebygging av residiverende HAE-anfall, men er heller ikke innført (8).

Korttidsforebyggende gis før prosedyrer som kan provosere et anfall, som for eksempel operasjoner og tannbehandling. Langtidsforebyggende gis etter individuell vurdering av pasienter med alvorlige symptomer hvor man tar hensyn til blant annet anfallshyppighet og pasientens livskvalitet. Ettersom sykdommen har et svingende forløp, hvor alvorlighetsgraden av symptomene kan variere over tid, skal pasienter evalueres for langtidsforebyggende behandling minst én gang i året.

Den europeiske behandlingsretningslinjen angir androgener og fibrinolysehemmere som alternativer til C1-INH ved langtidsprofylakse. Ulempen med androgener er bivirkningene, og langvarig bruk må veies opp mot disse. Fibrinolysehemmere som traneksamsyre er ikke anbefalt i de europeiske retningslinjene, men brukes når bruk av C1-INH og androgener ikke er mulig.

Sykehusinnkjøp er i gang med å lyse ut en åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av HAE (LIS 2099a HAE), med planlagt avtalestart 01.02.2022.

1.4.3 Plassering av berotralstat i behandlingstilbudet

C1-INH til intravenøs bruk er eneste legemiddel som per i dag er innført til forebygging av HAE i norsk klinisk praksis. Berotralstat er en kallikreinhemmer til oral bruk. Det antas at berotralstat ikke vil utvide bruken av forebyggende behandling ved HAE i vesentlig grad, men at berotralstat vil kunne erstatte intravenøs C1-INH dersom den innføres.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Berotralstat fikk markedsføringstillatelse i Norge den 30.04.2021. De kliniske effektdataene som lå til grunn for godkjenning av berotralstat var fase III studien APeX-2 (9, 10).

Berotralstat har orphan status (11).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert:

Studie	Populasjon	Intervensjon	Kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
APeX-2	Pasienter ≥ 12 år, ≥ 40 kg med HAE type 1 eller type 2	Berotralstat To armer: 1) 110 mg eller 2) 150 mg én gang daglig	Placebo	Utprøver-bekreftede HAE-anfall	Livskvalitet (QoL) Angioødem symptomer Ekspertbekreftede angioødemhendelser
APeX-S	Pasienter ≥ 12 år med HAE type 1 eller type 2	Berotralstat 150 eller 110 mg én gang daglig	-	Sikkerhet/bivirkninger	HAE-anfall QoL

APeX-S

APeX-S er en pågående åpen, ikke-randomisert effekt- og sikkerhetsstudie hos pasienter i alderen 12 år og eldre. Pasienter inkludert i den åpne APeX-S-studien ble delt inn i to grupper for å motta 150 mg eller 110 mg berotralstat. På tidspunktet for den preliminnære analysen fikk totalt 100 pasienter 110 mg berotralstat og 127 fikk 150 mg. Hovedmålet med studien var å vurdere langtidssikkerhet og toleranse ved daglig dosering av oral berotralstat hos pasienter med HAE. Det sekundære målet var å vurdere effekten (dvs. HAE -anfalsfrekvens, alvorlighetsgrad og sykdomsaktivitet over tid) og livskvalitet (QoL). Preliminære data fra august 2019 (data cut off) er nylig blitt publisert (12). Resultatene fra denne studien er ikke videre diskutert i denne metodevurderingen ettersom det foreligger en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert studie som også har data fra uke 48 (APeX-2), se under.

APeX-2

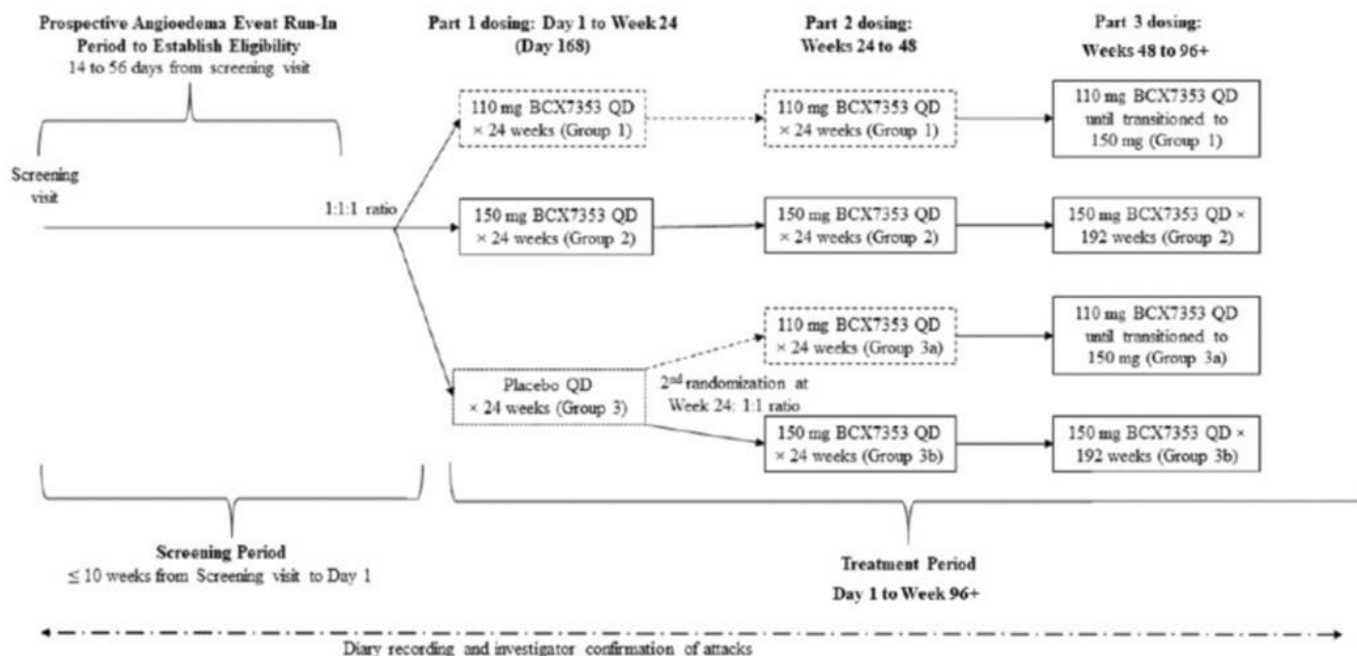
APeX-2 er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie med hovedmålet å vurdere effekt og sikkerhet av berotralstat for forebygging av anfall hos pasienter med type 1 eller 2 HAE.

Studiedesign

121 pasienter ble randomisert og stratifisert etter baseline anfalsfrekvens (> 2 vs < 2 anfall per måned) i et 1:1:1-forhold til å motta en oral dose én gang daglig (QD) med enten berotralstat 110 mg ($n = 41$), berotralstat 150 mg ($n = 40$) eller placebo ($N = 40$). Studien er delt opp i tre deler (Figur 1). I første del ble bl.a. utprøver-bekreftede HAE-anfall undersøkt (dag 1 til uke 24). Deretter ble placebogruppen rerandomisert (1:1) til berotralstat 110 mg eller 150 mg (del 2: uke 24 til uke 48). Dosering var blindet i del 2. Del 3 av studien var en åpen forlengelse av studien som ga pasientene tilgang til berotralstat hvis det var aktuelt. I del 2 og 3 ble det samlet inn langtidsdata for effekt og sikkerhet.

Pasientene fikk bruke 1 eller flere medisiner for behandling av akutte HAE-anfall i løpet av studien (icatibant, plasmaderivert C1-INH, ecallantide eller rekombinant C1-INH).

Studiedesignet for APeX-2 er beskrevet i Figur 1.



Abbreviations: BCX7353, berotralstat; QD, once daily

Figur 1. APeX-2 studiedesign (Biocryst Pharmaceuticals)

Pasientpopulasjon

For å være kvalifisert for studien, måtte pasientene ha blitt diagnostisert med type 1 eller 2 HAE, være 12 år eller eldre og veie 40 kg eller mer. I løpet av run-in perioden (se Figur 1) ble pasienter med to eller flere utprøver-bekreftede HAE-anfall som krevde behandling eller førte til funksjonsnedsettelse inkludert i studien. Pasientene var hovedsakelig kvinner i alderen 40-45 år, og gjennomsnittlig HAE-anfallshyppighet ved baseline var omtrent 3 anfall/måned på tvers av behandlingsgruppene. Antall pasienter mellom 12 og 17 år i berotralstat og placebo-armen var lavt: bare 2 pasienter i hver arm. Det er en noe høyere andel menn og pasienter med flere anfall ved baseline i berotralstat-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Bortsett fra det er baselinekarakteristika godt balansert på tvers av behandlingsgruppene.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) påpeker i vurderingsrapporten av berotralstat at det ble observert en effektforskjell mellom kjønn, med en større frekvensreduksjon fra baseline hos menn i begge berotralstatarmene enn hos kvinner (11). Totalt sett er det en mulighet for lavere effekt hos kvinner enn menn, men det er fortsatt usikkert. CHMP konkluderte med at det ikke kan trekkes noen klar konklusjon.

Baseline pasientkarakteristika er vist i tabellen under.

Tabell 1. Baseline pasientkarakteristika APeX-2 (BioCryst Pharmaceuticals, (9))

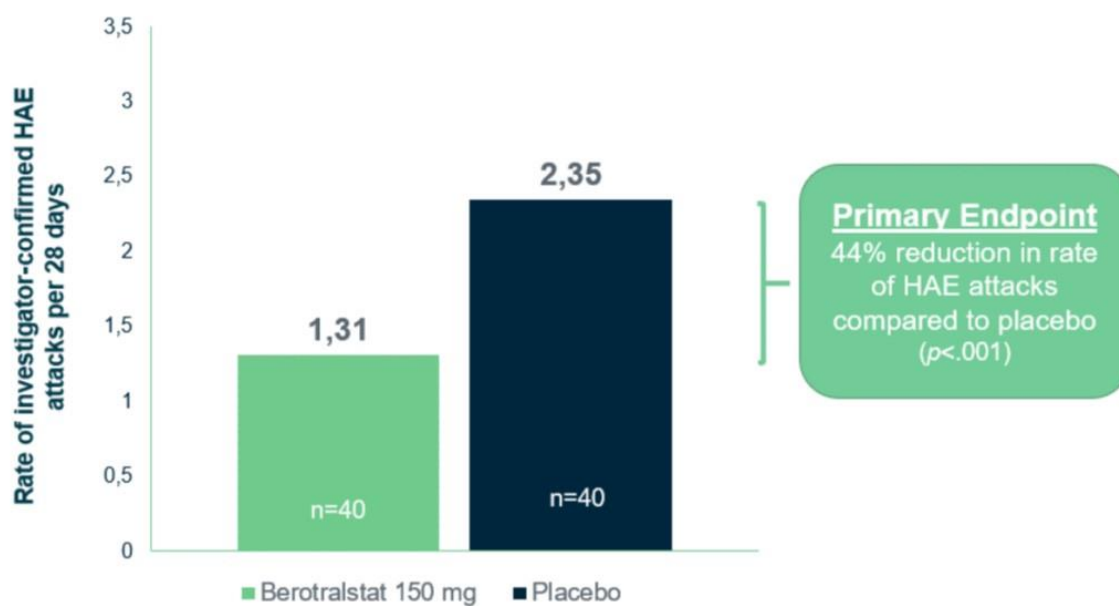
	Berotralstat 150mg QD	Placebo QD
APeX-2 (N =121)	n=40	n=40
Region		
North America	27 (67.5%)	28 (70.0%)
Europe	13 (32.5%)	12 (30.0%)
Sex, n (%)		
Male	17 (42.5%)	13 (32.5%)
Female	23 (57.5%)	27 (67.5%)
Race, n (%)		
White	38 (95.0%)	37 (92.5%)
Other	2 (5.0%)	3 (7.5%)
Age at time of consent (years)		
Mean (SD)	40.0 (13.98)	44.5 (14.12)
Adolescent (12-17 years)	2 (5.0%)	2 (5.0%)
Adult	38 (95.0%)	38 (95.0%)
18-64 years	37 (92.5%)	35 (87.5%)
≥65 years	1 (2.5%)	3 (7.5%)
Baseline investigator-confirmed attack rate^a, n (%)		
≥ 2 attacks/month	30 (75.0%)	27 (67.5%)
< 2 attacks/month	10 (25.0%)	12 (30.0%)
Baseline weight		
Mean (SD)	87.62 (20.378)	84.87 (21.351)
Baseline BMI^{b,c,d}, n (%)		
Underweight	0	0
Healthy weight	8 (20.0%)	12 (30.0%)
Overweight	16 (40.0%)	14 (35.0%)
Obese	16 (40.0%)	13 (32.5%)
Prior androgen use^{b,e}, n (%)		
Yes	22 (55.0%)	25 (62.5%)
No	18 (45.0%)	14 (35.0%)

Notes: ^aThe categorised baseline investigator-confirmed attack rate was defined as the total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between screening and first dose of study drug adjusted for the length of a month (defined as 28 days) and the number of days during that period (ie, date of first dose - date of screening visit + 1). ^bReported from an ad-hoc analysis. ^cMedian weight of all patients in the ITT population of 78.96 kg. ^dCategorisation of BMI was based on CDC reported values for adults: < 18.5 kg/m² = underweight, 18.5 - 24.9 kg/m² = healthy weight, 25.0 - 29.9 kg/m² = overweight, > 30 kg/m² = obese. ^ePrior androgens were as noted on the HAE Medical and Medication History -. These medications include any of the following: androgens (unspecified), oxandrolone, methyl-testosterone, danazol, and stanozolol.

Utfallsmål

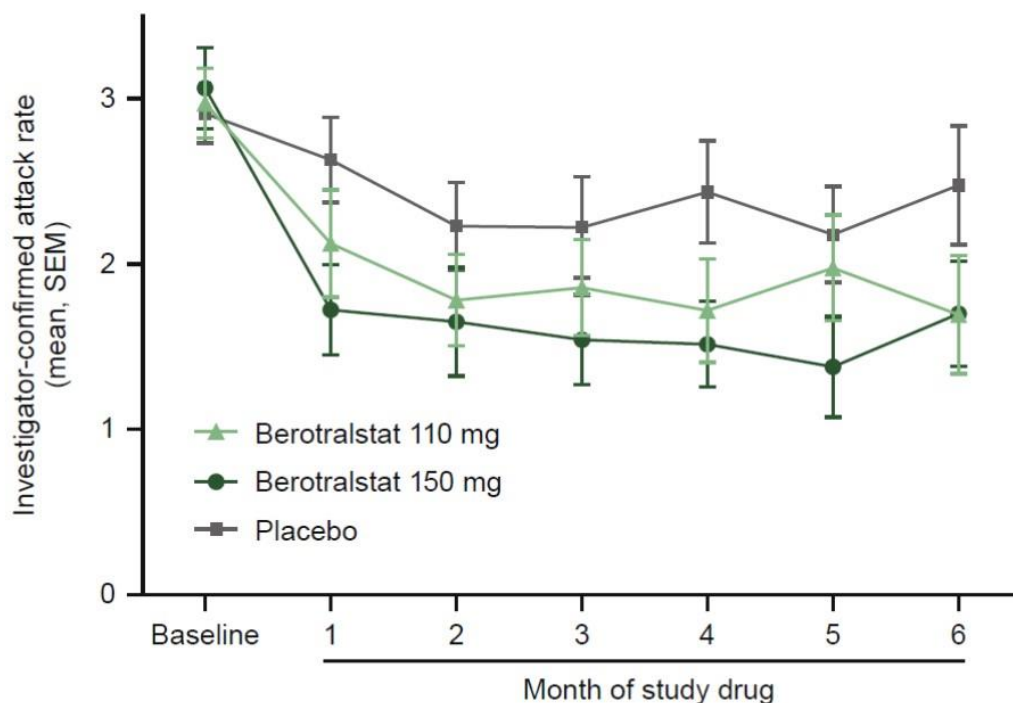
Det primære effektpunktet i studien var frekvensen av utprøverbekreftede HAE-anfall i hele 24-ukers behandlingsperioden (dag 1 til uke 24).

Behandling med berotralstat fører til en signifikant reduksjon på 44 % i anfallshyppighet i behandlingsarmen (150 mg) (1,31 anfall/måned; $p < 0.001$) i forhold til placebo (2,35 anfall/måned). Anfallsrate ratio i forhold til placebo (95% CI) var 0,56 (0,41-0,77).



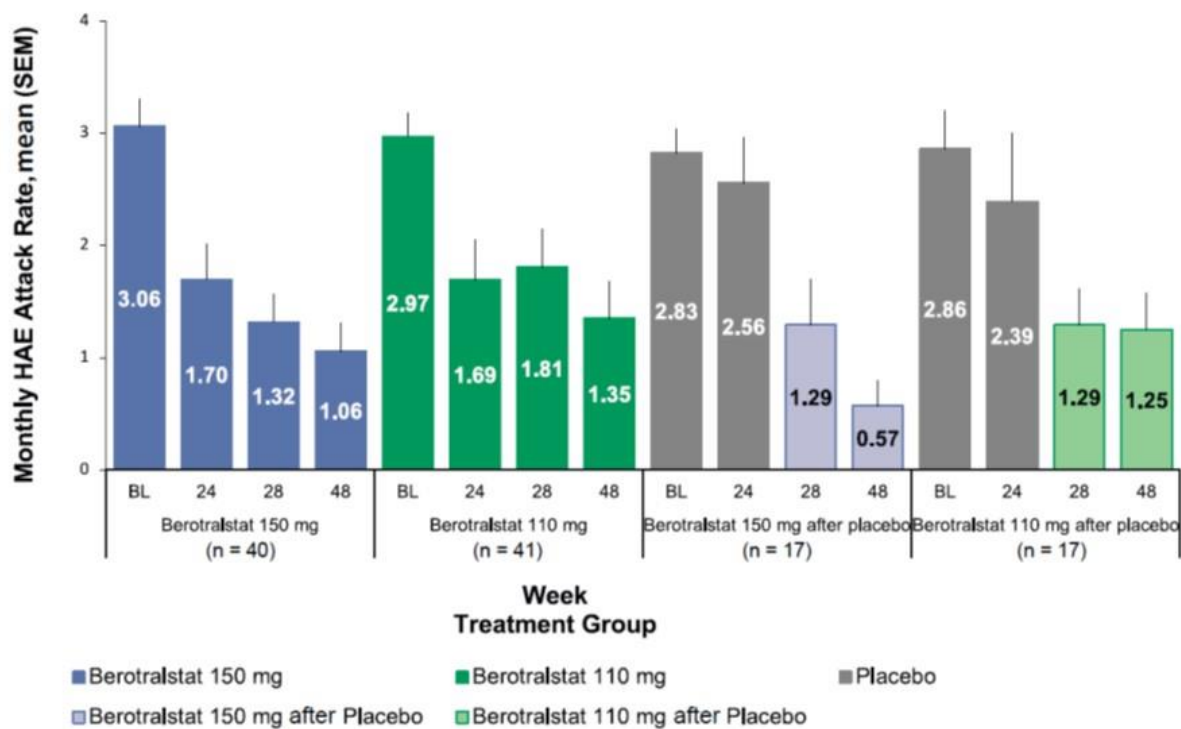
Figur 2. Utprøverbekreftet HAE anfallsrate (28 dager) (9)

I Figur 3 vises reduksjon i utprøver-bekreftet anfallsrate. Etter en nedgang i første måned, forble anfallsraten konsekvent lavere for berotralstat- sammenlignet med placebo-gruppen i løpet av del 1 av studien (24 uker).



Figur 3. Utprøverbekreftet anfallsrate (mean, SEM) i del 1 av studien. (9)

Resultater fra del 2 av APeX-2 studien vises i Figur 4. Anfallsfrekvensen falt ytterligere blant pasienter som fikk berotralstat 150 mg i hele 48 ukers doseringsperioden. Gjennomsnittlig anfallsrate (\pm standard error of the mean [SEM]) for 150 mg-gruppen gikk ned fra 3,06 (\pm 0,25) anfall/måned ved baseline til 1,70 (\pm 0,32) i uke 24, 1,32 (\pm 0,26) i uke 28 og 1,06 (\pm 0,25) i uke 48. HAE-anfallsfrekvensen gikk ned i del 2 for pasienter som ble re-randomisert fra placebo til berotralstat. Størrelsen på nedgangen var tilsvarende den som ble observert i del 1 for pasienter som opprinnelig ble randomisert til berotralstat.



Figur 4. Utprøver-bekreftet anfallsrate (mean, SEM) i del 2 av studien. (10)

Upublisert data fra del 3 av APeX-2 studien tyder på at effekten vedvarer over tid og at få avslutter behandlingen (kilde: Biocryst Pharmaceuticals).

Sekundære utfallsmål

Sekundære endepunkter inkluderte følgende: pasientrapportert endring i livskvalitet fra baseline (Angioedema Quality of Life questionnaire (AE-QoL)) i uke 24 (total score); antall dager med angioødem symptomer gjennom 24 uker; frekvensen av utprøverbekreftede HAE-anfall i behandlingsperioden (del 1). Resultatene for sekundære endepunkter er oppsummert i Tabell 2.

Tabell 2. Sekundære endepunkter APeX-2 i uke 24.

Secondary outcomes

	Berotrastat 150 mg (n=40)	Placebo (n=40)
Change from baseline to week 24 in AE-QOL total score** LSM (SE)	-14.59 (2.59)	-9.69 (2.64)
Difference placebo, LSM (95% CI)	-4.90 (-12.23 to 2.43)	
P value	0.188	
	Berotrastat 150 mg (n=40)	Placebo (n=40)
Mean number of days with angioedema symptoms LSM (SE)	19.4 (21.50),	29.2 (24.29)
Difference placebo (95% CI) LSM (95% CI)	-0.078 (-0.133 to -0.023)	
P value	0.006	
	Berotrastat 150 mg (n=40)	Placebo (n=40)
Estimated monthly confirmed attack rate over the effective dosing period (day 8 to week 24)***	1.27	2.38
Attack rate relative to placebo (95% CI)	0.54 (0.39 to 0.74)	
P value	<0.001	
Rate reduction from placebo	46.5%	

** The AE-QOL scores range from 0 (best) to 100 (worst). Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis with baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QOL, treatment, visit, and visit-by-treatment interaction included as fixed effects. Patient is included as a random effect ***The effective dosing period is the steady-state dosing period defined as days 8-168

AE-QOL er et angioødemspesifikt spørreskjema med 17 spørsmål. Scoren går fra 0 til 100, hvor en høyere score indikerer forverring av QoL. Minimum clinical important difference (MCID) er definert som en endring på 6 poeng (13). Den generelle gjennomsnittlige endringen i pasientrapportert AE-QOL (total score) fra baseline oversteg MCID i alle behandlingsgrupper etter 24 uker (Tabell 2), men endring i livskvalitet fra baseline var ikke-signifikante for berotrastatarmen sammenlignet med placebo (least squares mean [LSM] fra baseline -4.90 [95% CI = -12.23 to 2.43], p = 0.188). En reduksjon på 6 poeng anses som MCID, noe som ikke ble oppnådd her.

Gjennomsnittlig (SD) antall dager hvor pasientene hadde angioødem-symptomer (utprøverbekreftet) var 19,4 (± 21,50) og 29,2 (± 24,29) dager i den 24-ukers behandlingsperioden for berotrastat og placebo-gruppene (differansen når sammenlignet med placebo var på - 0.078, nominell p = 0.006).

Reduksjonen i anfallsraten pr måned i forhold til placebogruppen i effective treatment perioden var 46,5 % (95 % KI: 25,6, 61,5; nominell p <0,001) for berotralstatgruppen. Effective treatment perioden regnes fra dag 8 etter at berotralstat har nådd steady-state konsentrasjoner, til uke 24.

Bivirkninger

I APeX-2 studien rapporterte 37,5 % av pasientene i berotralstat-armen (150 mg) om legemiddelrelaterte behandlingsinduserte bivirkninger (TEAE) mot 33,3 % i placebo-armen (Tabell 3). Bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd forekom hos 1 av 40 pasienter som fikk berotralstat (2,5 %) og 1 av 39 pasienter som fikk placebo (2,6 %).

De vanligste bivirkningene er gastrointestinale bivirkninger. De gastrointestinale bivirkningene ble rapportert hovedsakelig i de første 1-3 månedene ved bruk av berotralstat og gikk over av seg selv, mens behandlingen med berotralstat fortsatte til tross for bivirkningen (5, 9). I alt 20 pasienter i berotralstat-armen (50 %) og 12 pasienter i placebo-armen (35,9 %) opplevde gastrointestinale TEAE.

Det ble ikke rapport om noen legemiddelrelaterte behandlingsinduserte alvorlige bivirkninger (TESAE).

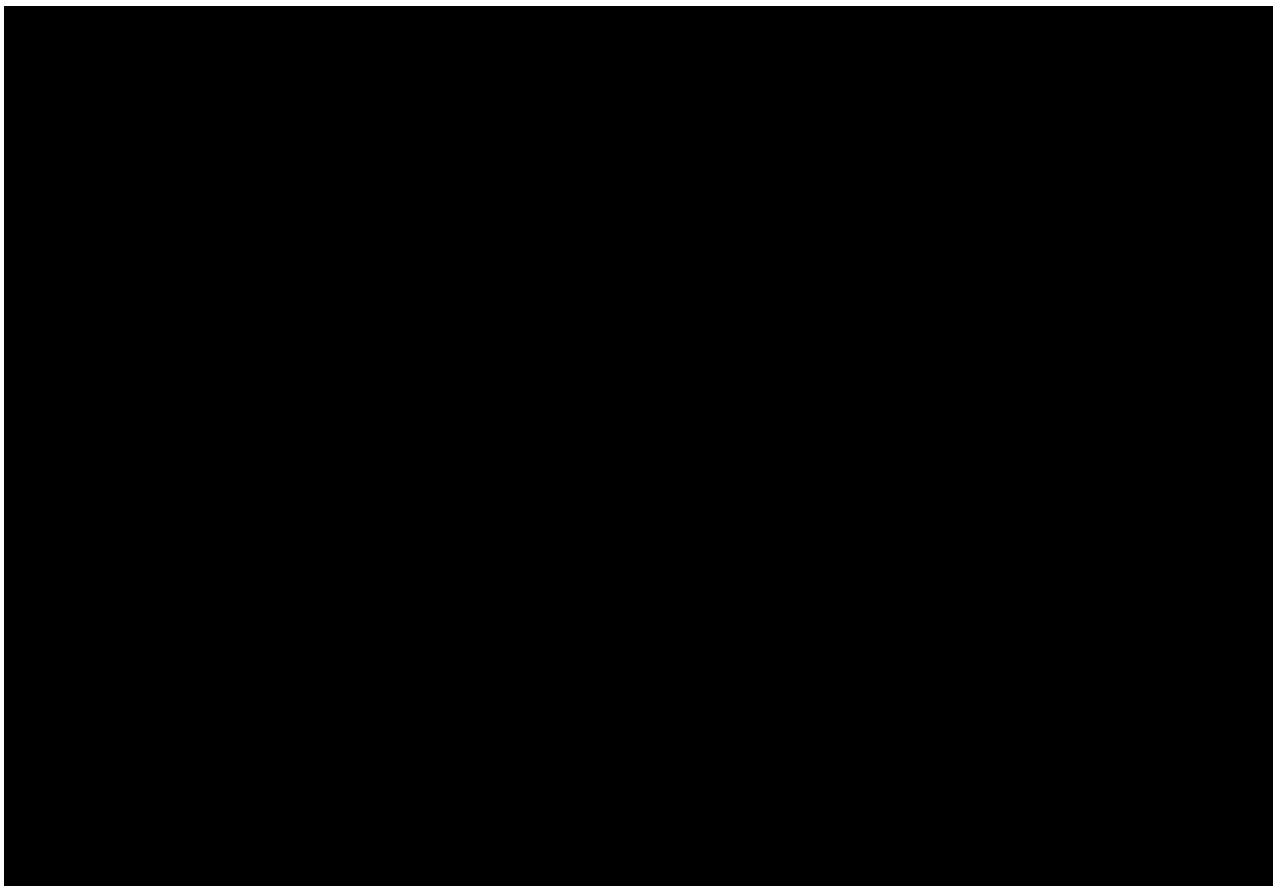
Tabell 3. Oversikt over bivirkninger i APeX-2 (24 uker) (9)

TEAE Summary	Berotralstat 150 mg; N=40 n (%)	Placebo; N=39 n (%)
Number of patients with:		
Any TEAE	34 (85.0%)	30 (76.9%)
Any drug-related TEAE ^a	15 (37.5%)	13 (33.3%)
Any SAE (TESAE)	0	3 (7.7%)
Any drug-related SAE (TESAE)	0	0
Any Grade 3 or 4 TEAE	1 (2.5%)	4 (10.3%)
Any drug-related Grade 3 or 4 TEAE	0	0
Any TEAE leading to interruption of study drug ^b	0	2 (5.1%)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	1 (2.5%)	1 (2.6%)
Any investigator-identified rash ^c	1 (2.5%)	0
Any GI abdominal TEAE ^d	20 (50.0%)	14 (35.9%)
Any GI abdominal TEAE leading to discontinuation of study drug	0	0

^a A drug-related TEAE was defined as any AE where the investigator defines the relationship to blinded study drug as Possibly Related, Probably Related, or Definitely Related. ^b An AE leading to interruption of study drug was any AE where the Action Taken on the AE eCRF was marked as 'Drug Interrupted'. ^c An investigator-identified rash was any AE that the investigator noted as an AE of special interest on the AE eCRF. ^d GI abdominal AE was any AE with a PT within the MedDRA 19.1 hierarchy under the High-level Group Terms of 1) GI signs and symptoms or 2) GI motility and defaecation conditions.

Upubliserte preliminnære sikkerhetsdata fra del 3 (96 uker) vises i tabellen under (Tabell 4).

Tabell 4. Oversikt over bivirkninger i APeX-2 (96 uker) (upubliserte data – BioCryst Pharmaceuticals)



Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med berotralstat.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av berotralstat til rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 22-09-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Lexberg
saksutreder

REFERANSER

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. [available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13384>]. Allergy. 2018.
2. Norsk Helseinformatikk AS. Hereditært angioødem [available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/pasientinformasjon/rode-hudutslett/angioodem-hereditart>]. 2020.
3. Santacroce R DAG, Maffione AB, et al. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. [available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>]. J Clin Med 2021.
4. Norsk legemiddelhandbok. Hereditært angioødem [available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T16.8.9.2/Heredit%C3%A6rt_angio%C3%B8dem]. 2017.
5. European Medicines Agency (EMA). Preparatomtale Orladeyo [available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_no.pdf]. 2021.
6. Statens Legemiddelverk. Refusjonsrapport. C1-esterasehemmer, human (Cinryze) til behandling av hereditært angioødem (HAE). [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Cinryze_HAE_2012.pdf].
7. Nye Metoder. Human C1-esterasehemmer (Berinert) [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/human-c1-esterasehemmer-berinert>].
8. Nye Metoder. Lanadelumab (Takhzyro) [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/lanadelumab-takhzyro>].
9. Zuraw B LW, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. [available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920314846?via%3Dihub>]. J Allergy Clin Immunol 2021.
10. Wedner HJ A-PE, Bernstein J, 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). [available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219821004451?via%3Dihub>]. J Allergy Clin Immunol Pract 2021.
11. CHMP. EPAR - public assessment report Orladeyo [available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo>]. 2021.
12. Farkas H SM, Peter J, et al. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. [available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8221587/>]. Clin Transl Allergy. 2021.
13. Balla Z, Ignác, B., Varga, L. et al. How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients? [Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12016-021-08850-9.pdf>]. Clinic Rev Allerg Immunol. 2021.