

# Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma

## Medicinrådets anbefalinger

Anbefaling for biologiske lægemidler til voksne patienter med svær, eosinofil astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid

Anbefaling	Lægemiddel
Anvend til 80 % af populationen# <i>Disse lægemidler er ligestillede.</i>	Benralizumab Dupilumab* Mepolizumab* Reslizumab

#Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som, fagudvalget vurderer, vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

\*Mepolizumab har indikation til patienter fra 6 år og dupilumab til patienter fra 12 år.

Anbefaling for biologiske lægemidler til voksne patienter med svær, allergisk astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid og som opfylder indikationen for både dupilumab og omalizumab

Anbefaling	Lægemiddel
Anvend til 80 % af populationen# <i>Disse lægemidler er ligestillede.</i>	Dupilumab Omalizumab

#Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som, fagudvalget vurderer, vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Anbefaling for biologiske lægemidler til pædiatriske patienter i alderen 12-18 år med svær, allergisk astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid og som opfylder indikationen for både dupilumab og omalizumab

Anbefaling	Lægemiddel
Anvend til 80 % af populationen# <i>Disse lægemidler er ligestillede.</i>	Dupilumab Omalizumab*

#Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne opstartes i behandling med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

\*Omalizumab har indikation til pædiatriske patienter fra 6 år og kan dermed som eneste lægemiddel anvendes til børn med allergisk astma fra 6-11 år

Medicinrådet anbefaler, at regionerne vælger det af de ligestillede lægemidler, der er forbundet med de laveste omkostninger.

## Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Følgende er ændret i forhold til den eksisterende behandlingsvejledning og beskrevet nedenfor:

- Anbefaling af benralizumab og dupilumab.
- Mulighed for hjemmebehandling med benralizumab, dupilumab, mepolizumab og omalizumab.

### Anbefaling af benralizumab og dupilumab

Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma indeholder vurderinger af mepolizumab og reslizumab til svær, eosinofil astma og omalizumab til svær, allergisk astma. Efterfølgende har Medicinrådet anbefalet benralizumab til svær, eosinofil astma og dupilumab til svær astma med type 2 inflammation, karakteriseret ved eosinofili eller karakteriseret ved allergi med samtidig eosinofili eller forhøjet FeNO.

Medicinrådets vurderinger af den kliniske merværdi af benralizumab og dupilumab kan læses på Medicinrådets hjemmeside (fremgår som bilag i Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende henholdsvis benralizumab og dupilumab).

Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma godkendt den 7. marts 2018 indeholder følgende anbefaling: *”Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem mepolizumab og reslizumab, som derfor ligestilles til 80 % af populationen. Evidenskvaliteten er meget lav.”*

Den 30. maj 2018 har Medicinrådet godkendt et tillæg til denne behandlingsvejledning hvor benralizumab er ligestillet med mepolizumab og reslizumab til 80 % af populationen.

På baggrund af vurderingerne af den kliniske merværdi for dupilumab anser Medicinrådet benralizumab, dupilumab, mepolizumab og reslizumab for at være ligeværdige på effekt og bivirkninger til patienter med svær, eosinofil astma. Dupilumab og omalizumab anses for at være ligeværdige på effekt og bivirkninger til patienter med svær, allergisk astma, som opfylder indikationen for begge lægemidler. Dupilumab indplaceres i Medicinrådets anbefalinger på baggrund af disse vurderinger.

For benralizumab og dupilumab gælder de samme opmærksomhedspunkter vedrørende opstart, monitorering, seponering og skift, som er angivet i behandlingsvejledningen.

### Mulighed for hjemmebehandling

Benralizumab, dupilumab, mepolizumab og omalizumab kan administreres som hjemmebehandling via subkutan injektion i forfyldte sprøjter. Fagudvalget vurderer, at muligheden for hjemmebehandling ikke adskiller sig mellem disse lægemidler. Reslizumab administreres intravenøst og kræver administration på hospital.

Ved hjemmebehandling er der en opstartsperiode på hospitalet, hvorefter patienten overgår til hjemmeadministration. Dansk Lungemedicinsk Selskab har udarbejdet en retningslinje for hjemmeadministration af biologiske lægemidler til behandlinger af svær astma. Denne kan findes på Dansk Lungemedicinsk Selskabs' hjemmeside, (<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/382-astma-svaer-biologiske-behandlinger-hjemmeadministration>).

Fagudvalget vurderer, at omkring 70% af patienter vil kunne benytte sig af muligheden for hjemmebehandling. Omkostninger forbundet med hjemmebehandling medregnes i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Hjemmebehandling er betydeligt mindre ressourcekrævende for patienterne fremfor intravenøs administration på hospitalet. Ved hjemmebehandling frigives samtidig ressourcer på sygehuset til andre opgaver.

Fagudvalget vurderer derfor, at lægemidler, der kan administreres som hjemmebehandling, er at foretrække. Reslizumab er eneste lægemiddel, der kun gives intravenøst, og dermed ikke kan administreres hjemme. Derfor mener fagudvalget, at reslizumab ikke skal være ligestillet med benralizumab, dupilumab og mepolizumab som 1. valg til patienter med svær, eosinofil astma. For de fleste patienters vedkommende vil der være en præference for hjemmebehandling, og kontrasten mellem hjemmebehandling og intravenøs behandling hver 4. uge på hospital er for stor til at retfærdiggøre en ligestilling mellem lægemidlerne.

### Medicinrådets konklusion

Rådet vurderer, at benralizumab, dupilumab, mepolizumab og reslizumab fortsat skal være ligestillede som 1. valg til 80 % af patienterne med svær eosinofil astma, da de er ligeværdige på effekt og bivirkninger. Rådet anerkender, at det vil være positivt for patienter og hospitaler, at der er mulighed for hjemmebehandling til en del af patienterne, men vurderer at alle lægemidlerne uanset administrationsform og mulighed for hjemmebehandling bør ligestilles. Omkostninger forbundet med lægemiddeladministration vil blive medregnet i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Rådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering om at dupilumab og omalizumab er ligestillede som 1. valg til 80 % af patienter med svær, allergisk astma.

### Klinisk sammenligningsgrundlag for biologiske lægemidler til voksne patienter med svær, eosinofil astma

Der er *ikke* klinisk relevant forskel mellem benralizumab, dupilumab, mepolizumab og reslizumab. De fire lægemidler er derfor ligestillede som tillægsbehandling til 80 % af patienter med svær, eosinofil astma, som opfylder kriterierne for opstart angivet i behandlingsvejledningen for biologiske lægemidler til svær astma.

#### Klinisk sammenligningsgrundlag ved to års behandling for en gennemsnitlig voksen patient med svær, eosinofil astma med en kropsvægt på 80 kg

Lægemiddel	Dosis ved sammenligning	Antal enheder	Første år: Antal doser til sammenligning	Følgende år: Antal doser til sammenligning	Første to år: Antal doser til sammenligning
Mepolizumab	100 mg s.c. hver 4. uge	Per år: 13 forfyldte sprøjter a 100 mg	13 doser	13 doser	26 doser a 100 mg
Reslizumab	Hætteglasbaseret dosering ud fra vægtklasser (se produktresumé), i.v. hver 4. uge	Per år: 26 hætteglas a 100 mg	13 doser	13 doser	26 doser a 225 mg

		13 hætteglas a 25 mg			
Benralizumab	30 mg s.c. ved subkutan injektion hver 4. uge for de første 3 doser, dernæst hver 8. uge	Første år: 7,5 forfyldte sprøjter a 30 mg Følgende år: 6,5 forfyldte sprøjter a 30 mg	7,5 doser	6,5 doser	14 doser a 30 mg
Dupilumab	Initial dosis på 400 mg s.c. (fordelt på to 200 mg injektioner) og herefter 200 mg s.c. hver anden uge.	Første år: 27 forfyldte sprøjter a 200 mg Følgende år: 26 forfyldte sprøjter a 200 mg	27 doser	26 doser	53 doser a 200 mg
	<i>Til patienter med svær astma som er i vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider eller til patienter med svær astma, som samtidig lider af moderat til svær atopisk eksem.</i> Initial dosis på 600 mg s.c. (fordelt på to 300 mg injektioner) og herefter 300 mg s.c. hver anden uge.	Første år: 27 forfyldte sprøjter a 300 mg Følgende år: 26 forfyldte sprøjter a 300 mg	27 doser	26 doser	53 doser a 300 mg
*I forbindelse med afholdelse af udbud skal der være et økonomisk sammenligningsgrundlag. Dette skal afspejle udgifterne til to års behandling. Derfor er der estimeret det antal doser, der dækker præcis to års administration af lægemidlet. Da der for to af lægemidlerne er en højere dosering ved behandlingsstart, er antal doser beskrevet for både første og følgende års behandlinger.					

## Klinisk sammenligningsgrundlag for biologiske lægemidler til voksne patienter med svær, allergisk astma

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem omalizumab og dupilumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede som tillægsbehandling til patienter med svær, allergisk astma, som opfylder indikationen for begge lægemidler<sup>1</sup>. Kriterierne for opstart er angivet i behandlingsvejledningen for biologiske lægemidler til svær astma.

Det kliniske sammenligningsgrundlag er baseret på en gennemsnitlig voksen patient med svær, allergisk astma. Da sammenligningsgrundlaget har til formål at anslå forskellene mellem omalizumab og dupilumab til brug for udregning af forskel i omkostninger, vurderes det, at sammenligningen kan overføres til patienter under 18 år.

<sup>1</sup>Indikationerne adskiller sig mellem dupilumab og omalizumab. Ved dupilumab skal der i tillæg til allergi være observeret forhøjet FeNO eller eosinofili, mens der ved omalizumab i tillæg til allergi skal være forhøjet total-IgE.

**Klinisk sammenligningsgrundlag ved to års behandling for en gennemsnitlig voksen patient med svær, allergisk astma med en kropsvægt på 80 kg**

Lægemiddel	Dosis ved sammenligning	Antal enheder	Første år: Antal doser til sammenligning*	Følgende år: Antal doser til sammenligning*	Første to år: Antal doser til sammenligning*
Omalizumab	Vægtbaseret og IgE baseret s.c. dosering med forfyldte sprøjter hver 2. eller hver 4. uge (se produktresumé)	Per år: 52 forfyldte sprøjter a 150 mg	52 doser	52 doser	104 doser a 150 mg
Dupilumab	Initial dosis på 400 mg s.c. (fordelt på to 200 mg injektioner) og herefter 200 mg s.c. hver anden uge.	Første år: 27 forfyldte sprøjter a 200 mg Følgende år: 26 forfyldte sprøjter a 200 mg	27 doser	26 doser	53 doser a 200 mg
	<i>Til patienter med svær astma som er i vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider eller til patienter med svær astma, som samtidig lider af moderat til svær atopisk eksem</i> Initial dosis på 600 mg s.c. (fordelt på to 300 mg injektioner) og herefter 300 mg s.c. hver anden uge	Første år: 27 forfyldte sprøjter a 300 mg Følgende år: 26 forfyldte sprøjter a 300 mg	27 doser	26 doser	53 doser a 300 mg

*\*I forbindelse med afholdelse af udbud skal der være et økonomisk sammenligningsgrundlag. Dette skal afspejle udgifterne til to års behandling. Derfor er der estimeret det antal doser, der dækker præcis to års administration af lægemidlet. Da der for et af lægemidlerne er en højere dosering ved behandlingsstart, er antal doser beskrevet for både første og følgende års behandlinger.*

**Antagelser for de kliniske sammenligningsgrundlag**

En gennemsnitlig voksen patient, som er kandidat til disse lægemidler, skønnes af fagudvalget at veje 80 kg. Dette stemmer overens med BMI i de kliniske studier og en lidt større andel kvinder blandt patienter med svær astma. En gennemsnitlig voksen patient med allergisk astma, som kandiderer til omalizumab og dupilumab, skønnes at have IgE på 300-400 IE/ml. Ved en gennemsnitlig vægt på 80 kg og IgE på 300-400 IE/ml er den anbefalede dosis af omalizumab 600 mg (administreret som 4 gange 150 mg) hver 4. uge. Ifølge et udtræk fra Dansk Svær Astma Register (DSAR) fra maj 2020 baseret på 160 aktive recepter på omalizumab til patienter over 13 år, er den gennemsnitlige omalizumab dosis 590 mg per måned.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til to års behandling. Da der for to af lægemidlerne er en højere dosering ved behandlingsstart, er antal doser dog beskrevet for både første og følgende års behandlinger.

## Prævalens og incidens

Fagudvalgets skøn over antal patienter med svær, eosinofil astma, som kandiderer til behandling med benralizumab, dupilumab eller mepolizumab:

- antal prævalente patienter i år i Danmark: ~400-480 patienter i behandling.
- antal nye patienter i Danmark i næste år (2020): ~50 nye patienter.

Fagudvalgets skøn over antal patienter med svær, allergisk astma, som kandiderer til behandling med dupilumab eller omalizumab:

- antal prævalente patienter i år i Danmark: ~100-120 patienter i behandling.
- antal nye patienter i Danmark i næste år (2020): ~10-15 nye patienter.

Fagudvalget kan ikke udtale sig om prævalens og nye patienter længere end et år ud i fremtiden.

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.05.2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	05.10.2020	Det kliniske sammenligningsgrundlag er ændret fra 1 til 2 år. Den gennemsnitlige dosis omalizumab fra Dansk Svær Astma Register (DSAR) er tilføjet