

Medicinrådets anbefaling
vedr. dupilumab til
behandling af svær astma
med type 2-inflammation
hos børn 6-11 år

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 26.10.2022

Dokumentnummer 154717

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Dupilumab (Dupixent)

Indikation Tillæg til vedligeholdelsesbehandling til børn i alderen 6-11 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO), der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med højdosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Samme indikation er gældende til voksne og unge fra 12 år.

Lægemiddelfirma Sanofi A/S

ATC-kode D11AH05

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 29. juni 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 20. maj 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. september 2022

Rådets anbefaling 26. oktober 2022

Sagsbehandlingstid 159 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende svær astma



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler dupilumab som tillægsbehandling af svær astma hos børn i alderen 6-11 år. Anbefalingen gælder patienter med type 2-inflammation, som er karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO). Disse patienter har ikke tilstrækkelig effekt af deres nuværende behandling med høj dosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Medicinerådet vurderer, at dupilumab er ligeså effektivt til at reducere forværringer (astmaeksacerbationer) som omalizumab, der er den oftest anvendte nuværende biologiske tillægsbehandling. Der er få bivirkninger ved begge behandlinger.

Dupilumab er på nuværende tidspunkt billigere end omalizumab, og Medicinerådet anbefaler som udgangspunkt regionerne at bruge det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Særligt i forhold til opstart og ophør af behandling med dupilumab:

Forud for opstart af biologisk tillægsbehandling bør patienterne være udredt og behandlet i overensstemmelse med Medicinerådets behandlingsvejledning for svær astma.

Kriterier for monitorering og behandlingsophør fremgår også af behandlingsvejledningen.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet dupilumab som vedligeholdelsesbehandling til børn i alderen 6-11 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO), der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med højdosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi A/S.

Svær astma hos børn

Astma er en heterogen sygdom, som skyldes kronisk inflammation i luftvejene, der medfører hyperreaktive luftveje med tendens til sammentrækning af muskulatur. De typiske symptomer på astma er hoste, åndenød og pibende vejrtrækning samt tendens til lungeinfektioner. Symptomerne kan optræde spontant eller være forårsaget af udløsende faktorer som fysisk anstrengelse, luftvejsirritanter (f.eks. tobak) eller luftbårne allergener (f.eks. pollen, dyrehår eller husstøvmider). Sværhedsgraden af astma bestemmes retrospektivt på baggrund af den behandlingsintensitet, som kræves for at opnå tilfredsstillende sygdomskontrol.

Behandling med biologiske lægemidler forudsætter manglende respons trods optimeret behandling, sikker diagnose og udelukkelse af differentialdiagnoser. Dvs. at børnene er udredt systematisk og at potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens samt inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om. Manglende respons defineres som ≥ 2 årlige eksacerbationer, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. biologiske lægemidler til svær astma.

Størsteparten af børn i alderen 6-11 år med svær astma har type 2-inflammation. Hos voksne opdeles patienter med svær astma med type 2-inflammation yderligere i undergrupperne allergisk astma og eosinofil astma, som kan behandles forskelligt. Desuden er der en mindre gruppe patienter, som kun har forhøjet FeNO. De fleste børn med svær astma med type 2-inflammation har samtidig allergi som medvirkende årsag til deres astma. Medicinrådet vurderer, at det gælder mere end 90 % af børnene. I dansk klinisk praksis inddeles børn med svær astma derfor ikke på samme måde som voksne i undertyper baseret på biomarkører, og behandlingstilgangen vil være den samme for stort set alle børn med svær astma.

Medicinrådet vurderer, at der årligt er ~ 50 børn med svær astma og type 2-inflammation i alderen 6-11 år. Antallet forventes at være konstant, da der kommer nye tilfælde til, mens en tilsvarende andel vokser ud af aldersgruppen.



Dupilumab

Dupilumab er et monoklonalt antistof rettet mod interleukin 4-receptor underenhed alfa (IL-4R α). Denne underenhed deles af IL-4- og IL-13-receptorkomplekser, og derfor hæmmer dupilumab signaleringen fra både IL-4 og IL-13, som er involveret i udviklingen af type 2-inflammation.

Dupilumab administreres subkutant hver 2. eller 4. uge ved en vægt under 60 kg og 200 mg hver 2. uge for børn, som vejer over 60 kg. Det er meget sjældent i dansk praksis, at børn på 6-11 år vejer over 60 kg. Da doseringsregimet hver 4. uge er mere praktisk og skånsomt for børnene, vurderer Medicinrådet ligesom ansøger, at det udelukkende er relevant at anvende doseringen 300 mg hver 4. uge for børn 6-11 år.

Dupilumab har også indikation til børn med moderat-svær atopisk eksem og er anbefalet af Medicinrådet. Doseringen til børn med atopisk eksem i samme aldersgruppe er også 300 mg hver 4. uge.

Doseringen hos voksne og unge med svær astma over 12 år er 200 mg eller 300 mg hver 2. uge (efter startdosis på henholdsvis 400 mg og 600 mg).

Nuværende behandling i Danmark

Børn med svær astma kan tilbydes biologisk behandling, hvis deres astma forbliver ukontrolleret ved optimeret behandling med højdosis inhalationssteroid samt en eller flere tillægsbehandlinger.

Omalizumab er godkendt af EMA til svær allergisk astma, og lægemidlet er anbefalet i Medicinrådets behandlingsvejledning for svær astma til samme patientgruppe. Omalizumab er et antistof rettet mod IgE, som hindrer krydsbinding af IgE til receptorer på immunsystemets celler, hvorved allergiske reaktioner reduceres. De fleste børn i alderen 6-11 år har samtidig sensibilisering og dermed mulig allergisk komponent og kan derfor behandles med omalizumab. Omalizumab har været anvendt til patientgruppen i mange år med god effekt, og behandlingen er som udgangspunkt livslang. Omalizumab vurderes at være det relevante behandlingsvalg til > 90 % af børnene i dansk klinisk praksis og er dermed en relevant komparator til dupilumab. Omalizumab og dupilumab er ligestillede til behandling af svær allergisk astma hos unge > 12 år og voksne i Medicinrådets behandlingsvejledning.

Mepolizumab, som er et lægemiddel rettet mod eosinofil astma, er i 2018 godkendt af EMA til børn ned til 6 år, men er ikke vurderet af Medicinrådet til denne aldersgruppe. Mepolizumab anvendes aktuelt i meget begrænset omfang i dansk klinisk praksis til børn i alderen 6-11 år, fordi den udløsende faktor for astma hos børn sjældent vurderes at være eosinofili. Selvom patienterne ofte har eosinofili, optræder dette meget sjældent uden samtidig allergi. Mepolizumab vurderes derfor ikke at være en relevant komparator til dupilumab til børn med svær astma.

Effekt og sikkerhed

Det har ikke været muligt for ansøger at foretage en statistisk analyse til at sammenligne dupilumab med omalizumab grundet forskelle i studiedesign og patientkarakteristika. Sammenligningen er derfor udelukkende beskrivende (naiv) og beskriver effekt og



sikkerhed ud fra studiedata uden en sammenlignende analyse, hvilket medfører en usikkerhed i vurderingen.

Effekt

Dupilumab reducerer den årlige eksacerbationsrate vs. placebo (RR: 0,50 (95 %; CI 0,35-0,73)) i Liberty Asthma VOYAGE (VOYAGE) studiet hos børn med type 2-inflammation. En tilsvarende effekt ses for omalizumab vs. placebo (RR: 0,41 (95 % CI 0,27-0,61)) i subgruppen med svær allergisk astma i IA05-studiet. Baseret på de tilgængelige data kan der ikke dokumenteres en forskel i effekt, og Medicinrådet vurderer, at de to behandlinger ser ud til at være lige effektive til at reducere eksacerbationsraten, som er det væsentligste effektmål i klinisk praksis og primære effektmål i studierne. I dansk klinisk praksis kræves minimum to årlige eksacerbationer inden opstart af biologisk behandling, og en 50 % risikoreduktion vil da i gennemsnit svare til en reduktion på ≥ 1 årlig eksacerbation sammenlignet med ingen biologisk behandling.

Dupilumab viser også en forbedring af lungefunktion, astmakontrol og livskvalitet sammenlignet med placebo. Effekten af omalizumab på lungefunktion og astmakontrol er ikke rapporteret, og der kunne ikke påvises en forskel i livskvalitet i forhold til placebo.

Medicinrådet vurderer overordnet, at der ikke kan dokumenteres en væsentlig forskel mellem dupilumab og omalizumab. Vurderingen er usikker, da den er baseret på en naiv sammenstilling af studiedata.

Sikkerhed

Begge lægemidler har milde bivirkningsprofiler, og kun få patienter stopper med behandlingen i studierne. I klinisk praksis ses ved omalizumab-behandling forbigående feber og mavesmerter som de hyppigste bivirkninger. For dupilumab er rapporteret tilfælde af eosinofili, som i sjældne tilfælde kan være alvorligt, hvis det ikke behandles. Øjenbetændelse (conjunctivitis) har været en almindeligt forekommende bivirkning for dupilumab hos patienter med atopisk eksem. Hos astmapatienter generelt var hyppigheden af conjunctivitis lav og ens for dupilumab og placebo. Dette gælder også i VOYAGE-studiet, hvor conjunctivitis blev rapporteret oftere i placeboarmen.

For begge både dupilumab og omalizumab ses der i kliniske studier ikke flere uønskede hændelser eller behandlingsophør, når der sammenlignes med placebo.

Medicinrådet vurderer, at bivirkningbyrden er sammelignelig mellem de to lægemidler med det data, man kender på nuværende tidspunkt. Omalizumab har været anvendt til patientgruppen i mange år, mens der indtil videre ikke er stor klinisk erfaring med dupilumab til denne patientgruppe. Dupilumab har i en kortere årrække været anvendt til børn i samme aldersgruppe med atopisk eksem, og der er indtil nu ikke set bekymrende bivirkninger.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse baseret på de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af dupilumab og omalizumab til behandling af svær astma hos børn på 6-11 år. Medicinrådet anvender en tidshorisont på 6 år, da dette følger denne indikationsudvidelse. Anvendelsen af omalizumab og



dupilumab til voksne og unge > 12 år følger Medicinrådets behandlingsvejledning og omkostningsanalyse, hvor en gennemsnitlig dosis på 600 mg omalizumab hver 4. uge anvendes, baseret på udtræk fra Dansk Svær Astma Register fra 2020 på 160 aktive patienter over 13 år.

Medicinrådet antager, at der ikke er forskel i effekt, sikkerhed, behandlingstid og monitorering mellem lægemidlerne. Analysen baserer sig udelukkende på forskelle i lægemiddel- og administrationsomkostninger. Doseringen af dupilumab er fast indenfor patientgruppen (< 60 kg), mens dosering af omalizumab afhænger af vægtklasse og IgE-niveauer. Til at estimere fordelingen i vægtklasser og IgE-niveauer anvender Medicinrådet data for en subgruppe af VOYAGE, indsendt af ansøger. Medicinrådet vurderer, at doseringen for omalizumab er usikker, da børn i VOYAGE-studiet i gennemsnit vejer mere end danske børn. Dette betyder, at doseringen og dermed omkostningerne for omalizumab vil være lidt lavere i dansk klinisk praksis. De anvendte doseringer for omalizumab kan ses i Figur 2.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at der vil være besparelser ved ibrugtagning af dupilumab på -91.000 DKK ved AIP og ca. [REDACTED] DKK ved SAIP. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder. De væsentligste usikkerheder er den naive sammenligning, som ligger til grund for valg af den sundhedsøkonomiske analyse samt fordelingen af vægt og IgE-niveau og den deraf afledte dosis for omalizumab.

Tabel 1. Resultater af den sundhedsøkonomiske analyse i AIP og SAIP

	Dupilumab (DKK)	Omalizumab (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	85.917	91.497	-5.580
Patientomkostninger	10.301	13.209	-2.908
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af dupilumab vil resultere i årlige budgetkonsekvenser på -0,48 mio. DKK ved AIP og ca. [REDACTED] DKK ved SAIP i år 5 efter ibrugtagning. Medicinrådet estimerer, at der vil være omkring 50 patienter årligt i den relevante aldersgruppe, der er kandidater til behandling med dupilumab eller omalizumab.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Svær astma hos børn	11
1.3	Dupilumab.....	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	VOYAGE [8]	16
2.2.2	IA05 [9,10].....	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	Intervention	22
2.3.3	Komparator	23
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2	Eksacerbationsrate.....	26
2.4.3	PAQLQ-IA global score	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	27
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	29
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	30
3.1	Analyseperspektiv	30
3.2	Model.....	30
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	31
3.4	Omkostninger	31
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	31
3.4.2	Hospitalsomkostninger	33
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	34
3.4.4	Patientomkostninger	35
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	35
3.6	Resultater.....	35
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	35
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	36
4.	Budgetkonsekvenser	36
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	36
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	37



5.	Diskussion.....	38
6.	Referencer	39
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	40
8.	Versionslog	42
9.	Bilag.....	43

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 40



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet dupilumab til behandling af patienter med svær astma med type 2-inflammation i alderen 6-11 år.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi.

Sanofi fik markedsføringstilladelse til denne indikationsudvidelse i Europa den 4. april 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende svær astma og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Svær astma hos børn

Astma er en heterogen sygdom, som skyldes kronisk inflammation i luftvejene, der medfører hyperreaktive luftveje med tendens til sammentrækning af muskulatur og sekretdannelse. De typiske symptomer på astma er hoste, åndenød og pibende vejrtrækning samt tendens til lungeinfektioner. Symptomerne kan optræde spontant eller være forårsaget af udløsende faktorer som fysisk anstrengelse, luftvejsirritanter (f.eks. tobak) eller luftbårne allergener (f.eks. pollen, dyrehår eller husstøvmider). Stor astmasymptombyrde medfører hos børn en risiko for påvirket højde-vægtmæssig trivsel og nedsat aktivitetsniveau samt generelle symptomer som påvirket søvn, træthed, uoplagthed, koncentrationsbesvær, nedsat selvværd og livskvalitet [1,2].

Sværhedsgraden af astma bestemmes retrospektivt på baggrund af den behandlingsintensitet, som kræves for at opnå tilfredsstillende sygdomskontrol. Svær astma defineres som astma, der gennem minimum det sidste år har krævet behandling med højdosis inhalationssteroid samt en eller flere tillægsbehandlinger (2nd controller (typisk langtidsvirkende beta2-agonist, LABA), og/eller som har krævet oralt steroid i $\geq 50\%$ af tiden) for at forebygge, at astmaen bliver ukontrolleret eller trods denne behandling forbliver ukontrolleret [3]. Oral steroid behandling har ingen plads som standard i forebyggelse af astma hos børn i Danmark.

Systematisk udredning af mulig svær astma anbefales for at sikre diagnosen, og at den manglende sygdomskontrol ikke skyldes forkert diagnose, forkert inhalationsteknik, manglende adhærens med den ordinerede behandling, behandlelige komorbiditeter eller undgåelige triggers.

Størsteparten af børn i alderen 6-11 år med svær astma har type 2-inflammation. Hos voksne opdeles patienter med svær astma med type 2-inflammation yderligere i undergrupperne allergisk astma og eosinofil astma, som kan behandles forskelligt.



Desuden er der en mindre gruppe patienter, som kun har forhøjet FeNO. De fleste børn med svær astma med type-2 inflammation har samtidig allergi som medvirkende årsag til deres astma. Medicinrådet vurderer, at det gælder mere end 90 % af børnene. I dansk klinisk praksis inddeles børn med svær astma derfor ikke på samme måde som voksne i undertyper baseret på biomarkører, og behandlingstilgangen vil være den samme for stort set alle børn med svær astma.

Medicinrådet vurderer, at der årligt er ~50 børn med svær astma og type 2-inflammation i alderen 6-11 år. Antallet forventes at være konstant, da der kommer nye tilfælde til, mens en tilsvarende andel vokser ud af aldersgruppen.

1.3 Dupilumab

Dupilumab er et monoklonalt antistof rettet mod interleukin 4-receptor underenhed alfa (IL-4R α). Denne underenhed deles af IL-4- og IL-13-receptorkomplekser, og derfor hæmmer dupilumab signaleringen fra både IL-4 og IL-13, som er involveret i udviklingen af type 2-inflammation. Denne vurdering vedrører indikationen:

- dupilumab i tillæg til vedligeholdelsesbehandling til børn i alderen 6-11 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO), der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med højdosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling [4].

Til denne population administreres dupilumab subkutant hver 2. eller hver 4. uge. Den godkendte dosering er 300 mg hver 4. uge (15-60 kg) eller 100 mg hver 2. uge for børn, som vejer 15-30 kg, 200 mg hver 2. uge for børn, der vejer 30-60 kg, og 300 mg hver 2. uge for børn, som vejer over 60 kg.

Det er meget sjældent i dansk praksis, at børn 6-11 år vejer over 60 kg

Da doseringsregimer hver 2. uge og hver 4. uge begge kan anvendes til børn på 15-60 kg, vurderer Medicinrådet ligesom ansøger, at det udelukkende er relevant at vurdere doseringen hver 4. uge. Doseringen hver 4. uge er også tilsvarende den, som anvendes til patienter med atopisk eksem i samme aldersgruppe.

Dupilumab indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning for svær astma, hvor den er ligestillet med omalizumab til voksne og unge ≥ 12 år, patienter med svær allergisk astma, og med anti-IL5(R) lægemidler til voksne og unge ≥ 12 år, patienter med svær eosinofi astma [5].

Dupilumab har følgende andre indikationer og anbefalinger fra Medicinrådet:

- tillæg til vedligeholdelsesbehandling til voksne og unge ≥ 12 år med **svær astma** med type 2-inflammation, karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO), der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med højdosis inhalationskortikosteroid (ICS) plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling. Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet.



- moderat til svær **atopisk eksem** hos voksne og unge ≥ 12 år, som er kandidater til systemisk behandling. Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet til patienter, som har afprøvet mindst en ikke-biologisk systemisk behandling, eller som ikke tåler disse.
- svær **atopisk eksem** hos børn i alderen 6-11 år, som er kandidater til systemisk behandling. Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet.
- som tillægsbehandling med intranasal kortikosteroid til behandling af svær **kronisk rhinosinuitis med nasal polypose (CRSwNP)** hos voksne, for hvem behandling med systemisk kortikosteroid og/eller operation ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol. Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet til patienter, som opfylder specifikke opstartskriterier.

1.4 Nuværende behandling

Nuværende behandling i Danmark

Børn med svær astma kan tilbydes biologisk behandling, hvis deres astma forbliver ukontrolleret ved optimeret behandling med højdosis inhalationssteroid samt en eller flere tillægsbehandlinger.

Behandling med biologiske lægemidler forudsætter herudover sikker diagnose og udelukkelse af differentialdiagnoser. Dvs. at børnene er udredt systematisk og at potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens samt inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om. Manglende respons defineres som ≥ 2 årlige eksacerbationer, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. biologiske lægemidler til svær astma.

Omalizumab er godkendt af EMA til svær allergisk astma, og lægemidlet er anbefalet i Medicinrådets behandlingsvejledning for svær astma til samme patientgruppe. Omalizumab er et antistof rettet mod IgE, som hindrer krydsbinding af IgE til receptorer på immunsystemets celler, hvorved allergiske reaktioner reduceres [6]. Medicinrådet vurderer, at de fleste børn i alderen 6-11 år har samtidig sensibilisering og dermed mulig allergisk komponent og kan derfor behandles med omalizumab. Omalizumab har været anvendt til patientgruppen i mange år med god effekt, og behandlingen er som udgangspunkt livslang. Omalizumab vurderes at være det relevante behandlingsvalg til $> 90\%$ af børnene i dansk klinisk praksis og er dermed en relevant komparator til dupilumab. Omalizumab og dupilumab er ligestillede til behandling af svær allergisk astma hos unge ≥ 12 år og voksne i Medicinrådets behandlingsvejledning [5].

Mepolizumab, som er et lægemiddel rettet mod eosinofil astma, er i 2018 godkendt af EMA til børn ned til 6 år [7], men er ikke vurderet af Medicinrådet til denne aldersgruppe. Mepolizumab anvendes aktuelt i meget begrænset omfang i dansk klinisk praksis til børn i alderen 6-11 år, fordi den udløsende faktor for astma hos børn sjældent vurderes at være eosinofili. Selvom patienterne ofte har eosinofili optræder dette meget sjældent uden samtidig allergi. Mepolizumab vurderes derfor ikke at være en relevant komparator til dupilumab til børn med svær astma.



Medicinrådets behandlingsvejledning til svær astma inkluderer ikke mepolizumab til børn under 12 år.

I denne vurdering af dupilumab til svær astma hos børn 6-11 år med type 2-inflammation anvendes udelukkende omalizumab som komparator, fordi den vurderes at være det relevante behandlingsvalg til > 90 % af børnene i dansk klinisk praksis.

Ansøger har også inkluderet mepolizumab og placebo som komparatorer, men disse medtager Medicinrådet ikke i vurderingen. Se afsnit 2.3.3 for uddybning.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for dupilumab, omalizumab og mepolizumab. Ansøger har kun inkluderet multinationale studier for at anvende studier, der bedre repræsenterer danske forhold. Ansøger har derved specifikt ekskluderet nogle studier, der udelukkende undersøger asiatiske populationer og et amerikansk studie af *"inner city children"*, som undersøger børn fra socialt og økonomiske udsatte byområder. Medicinrådet accepterer litteratursøgningen og de anvendte kriterier for inklusion og eksklusion. Dog ekskluderer Medicinrådet studier, som rapporterer data for mepolizumab. Medicinrådet vurderer, at de anvendte studier er dem, som er mest sammenlignelige med hinanden og med dansk praksis.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Studier som indgår i Medicinerådets vurdering

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
VOYAGE [NCT02948959] [8]	Børn 6-11 år med moderat til svær ukontrolleret astma med type 2-inflammation	Dupilumab	Placebo	Eksacerbationsrate, livskvalitet, lungefunktion, astmakontrol, sikkerhed	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk model (omkostningsminimeringsanalyse)
IA05 [NCT00079937] Lanier et al [9]	Børn 6-11 år med moderat til svær ukontrolleret allergisk astma	Omalizumab	Placebo	Eksacerbationsrate, livskvalitet, sikkerhed	Effekt og bivirkningsdata anvendes som begrundelse for valg af sundhedsøkonomisk model (omkostningsminimeringsanalyse)
IA05 [NCT00079937] Kulus et al [10]	Børn 6-11 år subgruppe med svær ukontrolleret allergisk astma				



2.2.1 VOYAGE [8]

Liberty Asthma VOYAGE er et randomiseret dobbelt-blindet placebo-kontrolleret studie, hvor effekten af dupilumab undersøges i en population af børn på 6-11 år med ukontrolleret moderat-svær astma defineret ud fra GINA-guidelines. Børnene skulle gennem minimum 3 måneder have været behandlet med medium dosis ICS i kombination med "second controller" eller med højdosis ICS alene eller i kombination med "second controller". 43-44 % fik højdosis ICS. Herudover skulle de minimum have oplevet en eksacerbation igennem det seneste år. Gennemsnittet var 2,2 - 2,6 eksacerbationer gennem seneste år.

Der var ingen eksklusionskriterier baseret på eosinofiltal eller FeNO, men de primære analyser af relevans for denne vurdering blev foretaget i patienter, som havde type 2-inflammatorisk fænotype med enten forhøjet blod eosinofile (> 150 celler pr. m^3) eller FeNO > 20 bpp (placebo: $n=114$; dupilumab $n=236$). 90-95 % af børnene har en samtidig atopisk komponent og har derved en form for allergisk astma. Doseringen af dupilumab var 100 mg hver 2. uge for børn, som vejer 30 kg eller derunder og 200 mg hver 2. uge for børn på over 30 kg.

Det primære effektmål var årlig eksacerbationsrate, hvor en eksacerbation blev defineret som forværring, som fører til behandling med systemisk kortikosteroid i 3 dage, hospitalisering eller skadestuebesøg med efterfølgende behandling med systemisk kortikosteroid.

2.2.2 IA05 [9,10]

IA05 er et randomiseret dobbelt-blindet placebo-kontrolleret studie, hvor effekten af omalizumab undersøges i en population af børn på 6-11 år med ukontrolleret moderat-svær astma. Børnene var behandlet med medium eller højdosis ICS med eller uden "second controller". I subpopulationen med svær astma, som anvendes i denne vurdering, fik alle børn højdosis ICS (fluticasone > 500 ug eller ækvivalent) i kombination med en "second controller". Herudover skulle de have oplevet exacerbationer igennem de seneste år (≥ 2 indenfor 1 år, ≥ 3 indenfor 2 år eller ≥ 1 alvorlig exacerbation (hospitalsindlæggelse) indenfor 1 år). Gennemsnittet var 2,8 eksacerbationer i subpopulationen gennem seneste år. Børnene skulle være sensibiliserede over for et helårs-inhalationsallergen påvist ved positiv hudtest eller specifik IgE i serum og have total IgE mellem 30-1300 IU/mL. Studieperioden er 52 uger, hvoraf dosis af inhalationssteroid holdes stabil i de første 24 uger, og justering af dosis er tilladt i de sidste 28 uger.

Det primære endemål er eksacerbationsrate. Eksacerbationer blev defineret som forværring, som kræver fordobling af ICS-dosis (ikke dansk praksis) eller behandling med systemisk kortikosteroid i 3 dage.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med moderat-svær astma med type 2-inflammation, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med højdosis ICS og en second controller.	Børnene i VOYAGE har både moderat og svær astma, og populationen er derfor ikke helt overførbart til danske forhold. Den fremsendte subgruppe med allergisk astma i VOYAGE anvendes ikke.	Samme population anvendes.
Intervention	Dupilumab 100 eller 200 mg hver 2. uge	I VOYAGE-studiet er kun undersøgt dosering af dupilumab hver 2. uge. Både dosering hver 2. uge og hver 4. uge er godkendt af EMA til populationen. Farmakokinetisk data er brugt til at underbygge, at effekten af de to doseringer er ensartet. Medicinrådet foretrækker anvendelse af dosering hver 4. uge.	Dupilumab 300 mg hver 4. uge anvendes.
Komparator	Omalizumab	~90% af børn i biologisk behandling får omalizumab, fordi de har en samtidig allergisk komponent.	Dosering baseret på vægt og IgE. Vægtfordeling og IgE-niveau fra VOYAGE anvendes.
Effektmål	Eksacerbationsrate Livskvalitet Lungefunktion Astma kontrol Sikkerhed	Alle effektmål er ikke opgjort i begge studier, og definitionen er forskellig for nogle effektmål.	Resultater fra effektmålene, eksacerbationsrate, livskvalitet og sikkerhed ligger til grund for anvendelse af omkostningsminimeringsanalyse.

2.3.1 Population

Dupilumabs indikation er til patienter med svær astma. I VOYAGE-studiet, som belyser effekt og sikkerhed af dupilumab, indgår børn med både moderat og svær astma.

Jf. Medicinrådets behandlingsvejledning skal patienter have haft minimum 2 årlige eksacerbationer trods optimeret inhalationsbehandling og grundig udredning før opstart



på biologisk behandling. I VOYAGE-studiet er inklusionskriteriet kun 1 tidligere eksacerbation.

Effekten af omalizumab er rapporteret i en subpopulation af børn fra IA05 med svær astma, hvilket svarer mere overens med dansk klinisk praksis.

I IA05-studiet kræves desuden 2 årlige eksacerbationer (eller 3 indenfor 2 år eller 1 alvorlig indenfor 1 år), hvilket svarer bedre overens med dansk klinisk praksis. Dette betyder samtidig, at børnene i IA05-studiet har lidt flere årlige eksacerbationer i gennemsnit ved baseline end børnene i VOYAGE-studiet.

For at øge sammenligneligheden mellem populationerne har ansøger anvendt data fra en subpopulation i VOYAGE med allergisk astma til sammenligningen med omalizumab. Subgruppen blev defineret ved baseline total IgE ≥ 30 IU/mL og mindst et helårsallergen- eller sæsonallergen-specifik IgE-value ≥ 0.35 IU/mL ved baseline.



Tabel 4. Baselinekarakteristik for studier som indgår i vurderingen

	Liberty Asthma VOYAGE (type 2 inflammation)		IA05 (Kulus et al., 2010) (mITT)	
	Placebo (n=63)	Dupilumab (n=115)	Placebo (n = 76)	Omalizumab (n =159)
Alder gns. (SD)	9,0 (1,6)	8,9 (1,6)	8,6 (1,7)	9,1 (1,7)
Køn (% kvinder)	31,6 %	35,6 %	31,6 %	35,8 %
Race (% kaukasisk)	89,5 %	88,1 %	63,2 %	57,9 %
Vægt gns. (kg (SD))	37,1 (11,6)	35,6 (10,0)	-	-
Højddosis ICS dosis ved baseline (%)	43,9 %	43,2 %	100 %	100 %
Antal eksacerbationer I foregående år	2,2 (1,6)	2,6 (2,6)		2,8 (-)
FEV1% predicted gns. (SD)	78,4 (14,5)	77,7 (14,4)	82,6 (19,5)	81,8 (17,5)
FEV₁ reversibility gns. % (SD)	15,8 (16,4)	21,5 (21,4)	25,1 (14,8)	29,4 (19,9)
Blod eosinophile celler/μL (SD)	520 (360)	600 (390)	-	-
FeNO ppb gns. (SD)	28,4 (23,4)	31,8 (24,9)	-	-



	Liberty Asthma VOYAGE (type 2 inflammation)		IA05 (Kulus et al., 2010) (mITT)	
Total IgE IU/mL gns. (SD)	Median IQR	Median IQR	414,0 (305,6)	452,4 (328,3)
	397 (144-862)	530 (213-1268)		



Medicinrådets vurdering af population

Børnene, som er undersøgt i VOYAGE, har i gennemsnit en lavere astma sværhedsgrad og lidt færre tidligere eksacerbationer end de børn, som man behandler i dansk klinisk praksis. Børnene, som indgår i subgruppen med svær astma i omalizumab studiet, svarer bedre overens med dansk klinisk praksis, i forhold til astmasværhedsgrad og tidligere eksacerbationer.

Ovenstående forhold bidrager med usikkerhed til sammenligningen mellem dupilumab og omalizumab. Det er uvist, i hvilken grad og retning disse forskelle mellem populationerne kan påvirke resultaterne af en sammenligning, fordi både effekten af intervention og komparator (placebo) vil være påvirket.

Definition på eksacerbationer varierer mellem de to studier, hvilket Medicinrådet vurderer bidrager med en mindre usikkerhed, men ikke er af afgørende betydning.

Jf. Medicinrådets behandlingsvejledning skal børn forud for behandling med biologiske lægemidler være grundigt udredt for mulig svær astma, således at diagnosen svær astma er sikker, og at potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om. Det er ikke beskrevet om samme grundige udredning og behandlingsoptimering er foregået i studierne. I IA05-studiet af omalizumab er der en 8 ugers run-in fase med optimering af astmahåndtering.

Der ses rimelig store placeboeffekter i studierne, hvilket kunne tyde på, at den forudgående behandling ikke har været optimal.

Baselinekarakteristika er rimelig balanceret mellem studiearmene indenfor hvert studie. Alder og køn svarer til dansk praksis, mens vægten vurderes at være lidt højere i VOYAGE end vægten af danske børn i samme aldersgruppe.

Medicinrådet vurderer, at den indsendte subgruppe på allergisk astma fra VOYAGE ikke er relevant at anvende til vurderingen af effekt for dupilumab af følgende årsager:

- De anvendte kriterier for allergi er ikke helt svarende til kriterier for omalizumabs anvendelse og leder derfor ikke til populationer, som er helt tilsvarende.
- Med de opsatte kriterier udgør den allergiske subpopulation i VOYAGE kun ca. halvdelen af den samlede population, mens 90-95 % af børnene i VOYAGE har en atopisk komponent. Medicinrådet vurderer, at det vil være > 90 % af børn i dansk klinisk praksis, som har allergisk astma.
- Opdelingen i fænotypiske undertyper hos børn med svær astma er mindre relevant, idet børnene i > 90 % af tilfældene har en atopisk komponent, og derved har en form for allergisk astma.
- Samtidig ses der en ensartet effekt af dupilumab i alle subpopulationer som er undersøgt.



Medicinerådet anvender i stedet data fra hele populationen med type 2-inflammation, som svarer bedre overens med indikationen for dupilumab. Data fra subpopulationen svarer overens med data fra hele populationen, og denne ændring har derfor begrænset betydning for vurderingen. Medicinerådet vurderer, at subpopulationen kan anvendes til fordeling af vægt og IgE med henblik på at bestemme dosis af omalizumab, i og med denne er usikker, uanset hvilket studiedata der anvendes.

Populationerne, som er undersøgt for dupilumab og omalizumab, er ikke helt sammenlignelige, fordi indikationerne varierer i forhold til krav om eosinofili, FeNO og allergiske markører. Medicinerådet vurderer, at i dansk klinisk praksis vil der være et stort overlap (> 90 %) mellem patienter, som er kandidater til begge lægemidler.

2.3.2 Intervention

Den ansøgte dosering af dupilumab er 300 mg hver 4. uge for børn, som vejer 15-60 kg.

Doseringen afviger fra den, som er undersøgt i VOYAGE-studiet, hvor doseringen af dupilumab er 100 mg (15-30 kg) eller 200 mg (30-60 kg) hver 2. uge. Virkningen af dupilumab 300 mg hver 4. uge hos børn i alderen 6-11 år er derfor ekstrapoleret fra virkningen af 100 mg og 200 mg hver 2. uge i VOYAGE og 200 mg og 300 mg hver 2. uge hos voksne og unge i QUEST-studiet, baseret på farmakokinetiske analyser [4].

Ansøger begrundet valg af dosering med følgende:

- Doseringen 300 mg hver 4. uge svarer til den dosis, som anvendes til atopisk eksem hos børn i alderen 6-11 år.
- Færre injektioner og mere simpelt doseringsregime er en fordel for den, der giver injektionen, enten i klinikken, forældre eller barnet selv.
- Intervallet på 4 uger anvendes også til øvrige behandlinger for astma hos børn.
- De patienter, der gennemførte behandlingsperioden i VOYAGE studiet, kunne deltage i det åbne forlængelsesstudie (EXCURSION). I dette studie blev 18 patienter (≥ 15 kg til < 30 kg) ud af 365 patienter eksponeret for 300 mg, og sikkerhedsprofilen svarede til den sikkerhedsprofil, der blev set i VOYAGE.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet er enig med ansøger i, at det er doseringen på 300 mg hver 4. uge, som er mest optimal i daglig praksis. Det er bedre for børnene, da de vil skulle stikkes sjældnere, hvilket er af stor betydning for aldersgruppen. Anvendelsen af samme dosering, som anvendes til atopisk eksem, vil være at foretrække fra et klinisk og ressourcemæssigt perspektiv, idet der vil være en del børn med behov for biologisk behandling, som har både svær astma og svær eksem.

Medicinerådet bemærker, at EMAs godkendelse af denne dosering er baseret på en farmakokinetisk populationsundersøgelse (pop-PK) blandt 1.772 dupilumab-koncentrationer fra 377 børn i alderen 6 til < 12 år med astma, som vejede mellem 16,4 kg og 67,2 kg, og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering. Pop-PK-analysen blev sammenlignet med dupilumab behandling til indikationen atopisk dermatitis og blev



brugt til at simulere dupilumab koncentrationer for dosisregimet på 300 mg hver 4. uge. Ifølge godkendelsesdokumentet fra EMA konkluderes det, at PK-data og pop-PK indikerer lighed i PK på tværs af indikationer og aldersgrupper (efter at have taget højde for forskelle i kropsvægt).

Simulering af 300 mg subkutan dosis hver fjerde uge hos børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på ≥ 15 kg til < 30 kg og ≥ 30 kg til < 60 kg resulterede i forventede laveste *steady state* koncentrationer, der var sammenlignelige med de observerede laveste koncentrationer ved doser på henholdsvis 200 mg hver anden uge (≥ 30 kg) og 100 mg hver anden uge (< 30 kg). Derudover resulterede simulering af 300 mg subkutan dosis hver fjerde uge hos børn i alderen 6-11 år med en kropsvægt på ≥ 15 kg til < 60 kg i forventede laveste *steady state* koncentrationer, som svarede til de forventede laveste *steady state* koncentrationer, der blev påvist at være effektive hos voksne og unge [4].

Medicinrådet lægger også vægt på, at dupilumab 300 mg hver 4. uge er undersøgt hos børn med atopisk eksem, hvor sikkerheden ifølge EMA generelt er sammenlignelig mellem børn i alderen 6-11 år, unge og voksne patienter med atopisk eksem [4].

Medicinrådet accepterer den ansøgte dosering med 300 mg dupilumab hver 4. uge.

2.3.3 Komparator

Ansøger har inkluderet omalizumab, mepolizumab og placebo som komparatorer i deres ansøgning baseret på opdeling af populationen i biomarkører for allergi, eosinofili og FeNO.

Dosering svarer overordnet set til dansk klinisk praksis.

Doseringerne af omalizumab i den sundhedsøkonomiske model er beregnet ud fra vægtfordelingen og IgE-fordelingen hos en subgruppe af børn i VOYAGE, som ansøger mener svarer bedst overens med børn, der behandles med omalizumab.

Medicinrådets vurdering af komparator

I denne vurdering af dupilumab til svær astma hos børn 6-11 år med type 2-inflammation anvendes udelukkende omalizumab som komparator, fordi den vurderes at være det relevante behandlingsvalg til > 90 % af børnene i dansk klinisk praksis og dermed bedst afspejler danske forhold. Omalizumab er anbefalet i Medicinrådets behandlingsvejledning for svær astma hos børn på 6-11 år.

Medicinrådet medtager ikke mepolizumab og placebo som komparatorer i vurderingen af følgende årsager:

- Fænotypeopdeling på baggrund af de nævnte biomarkører ikke er meningsfuld ved børn, fordi de næsten alle har samme type af svær astma med atopi (fraset enkeltstående tilfælde). Dette adskiller sig markant for fænotypeopdelingen i voksne, som er meget relevant.
 - Dupilumab udviser ensartet effekt i alle undersøgte subpopulationer med astma med type 2-inflammation, hvilket understøtter, at en



fænotype underinddeling ikke er yderligere relevant for effekten af dupilumab.

- Enkelte børn har kun forhøjet FeNO. Disse børn har ikke et alternativt biologisk lægemiddel og vil derfor være kandidater til dupilumab.

- Mepolizumab er i 2018 også blevet godkendt af EMA til børn ned til 6 år men anvendes i meget begrænset omfang til børnepopulationen i Danmark. Dette skyldes, at selvom patienterne har eosinofili, optræder dette meget sjældent uden samtidig allergi, og det vurderes derfor meget sjældent, at eosinofilien er den udløsende faktor for astmaen hos børn.
- Mepolizumab har ikke været vurderet af Medicinrådet til behandling af børn 6-11 år og indgår ikke i behandlingsvejledningen.
- Mepolizumab er ikke markedsført i Danmark i dosis til børn (40 mg), hvorfor der skal anvendes hætteglas med 100 mg med spild til følge hver gang.
- EMA-godkendelsen af mepolizumab til børn på 6-11 år er baseret på et spinkelt datagrundlag (open-label single-arm data for 30 børn).
 - På clinicaltrials.gov er der herudover i juni 2022 rapporteret studiedata for mepolizumab vs. placebo for "inner city children" 6-18 år, som tyder på, at mepolizumab i den undersøgte population giver en mindre reduktion i eksacerbationer, end dupilumab (og omalizumab) giver i de populationer, som de er undersøgt i, sammenlignet med placebo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03292588?term=mupits&draw=2&rank=1&view=results>).

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende:

Dupilumab vs. placebo

- Eksacerbationer (årlig rate og andel, der opnår 0 årlige eksacerbationer)
- Lungefunktion (ændring i ppFEV1 over 12 uger og andel, som opnår 200 ml forbedring over 12 uger)
- Astmakontrol (ændring i ACQ-7-IA over 24 uger)
- Livskvalitet (ændring i PAQLQ-IA og PRQLQ global score over 52 uger)
- Sikkerhed (uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør)

Omalizumab vs. placebo

- Eksacerbationer (eksacerbationsrate 0-24 uger, 24-52 uger, 0-52 uger)
 - Subpopulationer med FEV1, hhv. < og > 80 %, 0-52 uger
- Livskvalitet (ændring i PAQLQ-IA over 0-24 uger)



- Sikkerhed (uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør)

Medicinrådets vurdering af effektmål

Eksacerbationer, livskvalitet og sikkerhed er målt for begge lægemidler, og kun disse effektmål kan indgå i sammenligningen.

Medicinrådet præsenterer resultater ved en naiv sammenligning for de effektmål, som er rapporteret for begge lægemidler.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger vurderer, at der er for stor heterogenitet mellem studiepopulationerne og effektmål til, at man kan lave en statistisk sammenligning. Ansøger har derfor valgt en naiv sammenligning mellem lægemidler.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet er enige i ansøgers fremgangsmetode og accepterer en naiv sammenstilling af studiedata. Populationerne er ikke tilstrækkeligt sammenlignelige vedr. sværhedsgrad af astma og tidligere eksacerbationer, og der er forskelle i udvælgelse af patienterne ud fra biomarkører baseret på deres indikation. Samtidig er studierne udført med ~10 års mellemrum, hvilket betyder, at der i den underliggende behandling af astma også er sket betydelige ændringer. Grundet disse forskelle vurderer Medicinrådet, at det er mere passende at lave en naiv sammenligning af data.

Som tidligere beskrevet vurderer Medicinrådet, at det ikke er relevant at opdele VOYAGE i subpopulationer, og derfor anvendes hele studiepopulationen med type 2-inflammation.



Tabel 5. Oversigt over effektestimater

Effekt mål	Intervention	Komparator	Relativ forskel (95% CI)
Liberty Asthma VOYAGE	Dupilumab (n=271)	Placebo (n=134)	
Årlig eksacerbationsrate	0,305	0,748	0,407 (0,274 – 0,605)
Livskvalitet ved PAQLQ-IA global score, ændring fra baseline 0-52 uger (SE)	■	■	■
IA05	Omalizumab (n=166)	Placebo (n=80)	
Årlig eksacerbationsrate*	0,73	1,44	0,504 (0,350 – 0,725)
Livskvalitet ved PAQLQ-IA global score, ændring fra baseline 0-24 uger#	NA	NA	0,04 (NA)

*Kulus et al. Patientgruppe med svær astma.

#Kun rapporteret i Lanier et al, patienter har både moderat og svær astma.

2.4.2 Eksacerbationsrate

Eksacerbationer er akutte astmaforværringer, der medfører svære symptomer for patienten, ofte med behov for indlæggelse, og som potentielt er en livstruende tilstand. En eksacerbation defineres som en ikke planlagt astmarelateret kontakt med læge, som fører til behandling i en akutmodtagelse, indlæggelse og/eller oral kortikosteroidbehandling. Den årlige eksacerbationsrate er tilstrækkelig til at vurdere, om lægemidlet har den ønskede effekt på eksacerbationer.

Resultater for dupilumab vs. placebo og omalizumab vs. placebo for eksacerbationsraten kan ses i Tabel 5.

Medicinerådets vurdering af eksacerbationsrate

Sammenlignet med placebo giver begge lægemidler en reduktion i antallet af årlige eksacerbationer (50-60 % reduktion), se tabel 2 I dansk klinisk praksis kræves minimum to årlige eksacerbationer inden opstart af biologisk behandling, og en 50 % risikoreduktion vil da i gennemsnit svare til en reduktion på ≥ 1 årlig eksacerbation sammenlignet med ingen biologisk behandling.

Medicinerådet vurderer, at effekten af dupilumab og omalizumab ikke er betydende forskellig ud fra en naiv sammenligning. Vurderingen er usikker, da der er tale om en naiv sammenligning af individuelle studieresultater.

Definition af eksacerbationer afviger mellem VOYAGE og IA05, som tidligere beskrevet. Medicinerådet vurderer, at forskellen tilføjer en mindre usikkerhed men ikke har afgørende betydning. Antallet af tidligere eksacerbationer varierer ligeledes grundet inklusionskriteriet. Den årlige eksacerbationsrate i placebo-grupperne er også betydende forskellig, idet der ses dobbelt så mange eksacerbationer i omalizumab-studiets



placeboarm sammenlignet med placeboarmen i dupilumab studiet (tabel 2). Dette kan skyldes forskelle i tid, studiedesign og populationer særligt vedr. astma sværhedsgraden. En del af disse forskelle afbødes ved det placebokontrollerede design. Det er dog ikke muligt at vurdere, i hvilken grad og retning disse forskelle evt. kan påvirke sammenligningen, da både intervention og komparator kan påvirkes.

2.4.3 PAQLQ-IA global score

Livskvalitet er målt ved det sygdomsspecifikke værktøj *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with (Standardized) Activities Interviewer Administered* (PAQLQ(S)-IA) score i VOYAGE. PAQLQ har 23 spørgsmål fordelt på 3 domæner (*symptoms, activity limitation and emotional function*). Hvert spørgsmål besvares på en 7 point skala, hvor 7 er bedste mulighed (*not bothered at all*). Det samlede resultat er et gennemsnit af alle svarene. Den mindste kliniske relevante forskel er 0,5 [11].

Resultater for dupilumab vs. placebo og omalizumab vs. placebo for PAQLQ-IA global score kan ses i tabel Tabel 5.

Dupilumab medførte en forbedring af livskvalitet ved PAQLQ hen over 52 uger sammenlignet med placebo. For omalizumab var der ikke dokumenteret en forskel i livskvalitet ved PAQLQ hen over 24 uger. Data for livskvalitet ved behandling med omalizumab var ikke tilgængelig i subpopulationen med svær astma. Den relative forskel er opgjort for hele populationen, hvor data ved baseline ikke var tilgængeligt, ligesom det heller ikke er tilgængeligt for de to arme separat.

Medicinerådets vurdering af PAQLQ

Ud fra ovenstående data er det ikke muligt at konkludere, om der er en betydelig forskel i effekten af omalizumab og dupilumab på børnenes livskvalitet. De tidligere nævnte forbehold omkring studierne sammenlignelighed gør sig også gældende for dette effektmål.

Grundet mangelfulde data for omalizumab er det ikke muligt at vurdere, om udgangspunktet har været forskelligt, eller om der kan være andre årsager til, at der ikke kan ses en tydelig forskel i livskvalitet sammenlignet med placebo. Det er Medicinerådets vurdering, at behandling med omalizumab i dansk klinisk praksis forbedrer livskvaliteten for børnene ved at nedsætte deres risiko for eksacerbationer samt forbedre astmakontrollen.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Frekvensen af alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser, som fører til behandlingsophør, kan ses herunder for begge lægemidler sammenlignet med placebo.



Tabel 6. Uønskede hændelser der fører til behandlingsophør og alvorlige uønskede hændelser

	Intervention	Komparator	Forskel (95 % CI)
Liberty Asthma VOYAGE	Dupilumab (n=271)	Placebo (n=134)	
Antal uønskede hændelser som fører til behandlingsophør (%)	5 (1,8)	2 (1,5)	1,24 (0,24 – 6,29)
Antal alvorlige uønskede hændelser (%)	13 (4,8)	6 (4,5)	1,07 (0,42 – 2,76)
IA05 (Kulus et al., 2010)	Omalizumab (n=166)	Placebo (n=80)	
Antal uønskede hændelser som fører til behandlingsophør (%)	2 (1,2)	0 (0,0)	2,42 (0,12 – 49,77)
Antal alvorlige uønskede hændelser (%)	6 (3,6)	8 (10,0)	0,36 (0,13 – 1,01)

Generelt for dupilumab på tværs af indikationer hos børn og voksne er de mest almindelige bivirkninger reaktioner på injektionsstedet (omfatter erytem, ødem, pruritus, smerter og hævelse), conjunctivitis, allergisk conjunctivitis, artralgi, oral herpes og eosinofili [4].

I kliniske afprøvninger af omalizumab med børn på 6 til 11 år var de hyppigst indberettede bivirkninger hovedpine, pyreksi og smerter i øvre del af abdomen. De fleste reaktioner var lette til moderate i sværhedsgrad [6].

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Begge lægemidler har få og milde bivirkninger med meget få behandlingsophør. For begge lægemidler ses der ikke flere alvorlige uønskede hændelser eller behandlingsophør, når der sammenlignes med placebo. I klinisk praksis ses ved omalizumab-behandling forbigående feber og mavesmerter som de hyppigste bivirkninger. For dupilumab er der rapporteret tilfælde af eosinofili, som i sjældne tilfælde kan være alvorligt, hvis det ikke behandles. Øjenbetændelse (conjunctivitis) har været en almindeligt forekommende bivirkning for dupilumab hos patienter med atopisk eksem. Hos astmapatienter generelt var hyppigheden af conjunctivitis lav og ens for dupilumab og placebo. Dette gælder også i VOYAGE-studiet, hvor conjunctivitis blev rapporteret oftere i placeboarmen (7,5 % vs. 3,0%) [8].

Medicinerådet vurderer samlet set, at bivirkningbyrden er tilsvarende for de to lægemidler med det data, man har på nuværende tidspunkt. Omalizumab har været anvendt til patientgruppen i mange år, og der er derfor stor klinisk erfaring med denne behandling, og sikkerheden er kendt over lang tid. Indtil videre er der ikke klinisk erfaring med dupilumab til denne patientgruppe. Dupilumab har i en kortere årrække været



anvendt til børn i samme aldersgruppe med atopisk eksem, og der er indtil nu ikke set bekymrende signaler.

Vurderingen af bivirkningsbyrdernes sammenlignelighed forudsætter, at der ikke tilkommer nye og alvorlige eller vedvarende generende bivirkninger med tiden.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Sammenligningen er generelt meget usikker, fordi den er baseret på en naiv sammenstilling af studier med betydende forskelle i studiedesign og populationer. Populationerne afviger fra dansk klinisk praksis, hvor man har stort fokus på forudgående udredning og optimering af behandling før opstart af biologisk behandling. VOYAGE-studiet inkluderer patienter med en mildere grad af astma og færre eksacerbationer, end hvad kræves i dansk praksis.

De enkelte studier har i sig selv lav risiko for bias.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse (CUA), hvor effektestimater for dupilumab er sammenlignet med omalizumab, mepolizumab og placebo baseret på opdeling af populationen i subgrupper efter fænotype.

I den indsendte model (CUA) er effektestimater for dupilumab baseret på en allergisk subgruppe fra VOYAGE, mens effektestimater for omalizumab er baseret på en subgruppe fra IA05 med svær astma.

Medicinerådets vurdering

Som beskrevet i afsnit 1.4 mener Medicinerådet ikke, at det er klinisk meningsfuldt at opdele populationen i subgrupper efter fænotype, og derfor anvendes kun omalizumab som komparator. Medicinerådet ser derfor bort fra sammenligningerne med mepolizumab og placebo i den sundhedsøkonomiske model.

Jf. afsnit 2.4 vurderer Medicinerådet, at der ikke er en betydelig forskel i effekt og bivirkninger mellem dupilumab og omalizumab. Derfor har Medicinerådet udarbejdet en omkostningsminimeringsanalyse ved at ændre ansøgers model, så det antages, at der ikke er nogen forskel i effekt og bivirkningsbyrde mellem de to lægemidler. Som følge af denne ændring vil ansøgers antagelser og estimering af livskvalitet ikke blive beskrevet i yderligere detaljer.

3.1 Analyseperspektiv

Som følge af at astma er en kronisk sygdom, kan der være behov for behandling gennem hele livet, efter at diagnosen er stillet. Ansøger har på baggrund af dette valgt at anvende en livslang tidshorison i modellen, svarende til 91 år. Der anvendes en cykluslængde på 4 uger og en diskonteringsrate på 3,5 pct. årligt fra år 1-35 og 2,5 pct. pr. år derefter.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet vælger at nedjustere tidshorisonen til 6 år. Dette vælges, da dupilumab og omalizumab allerede er standardbehandling for patienter ≥ 12 år og indgår i Medicinerådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation for denne population.

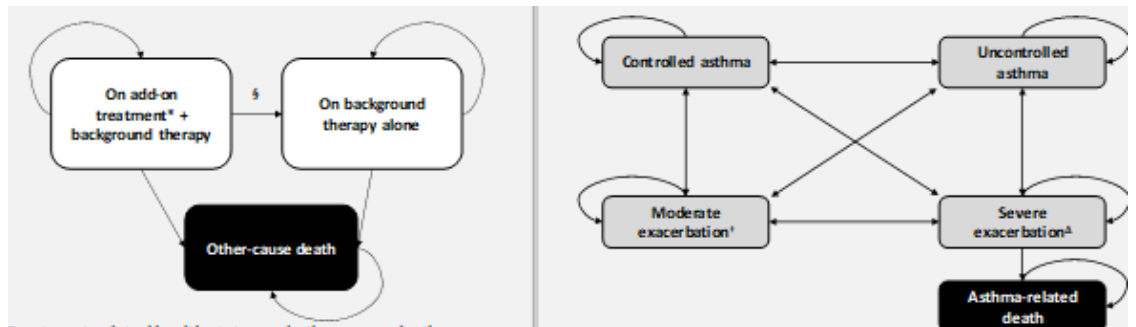
Medicinerådet accepterer ansøgers valg af cykluslængde og diskonteringsmetode som følger Medicinerådets metodevejledning.

3.2 Model

Ansøger har anvendt en Markov-model til at estimere forskelle i omkostninger og gevinst i kvalitetsjusterede leveår (QALY) ved at anvende dupilumab fremfor de relevante komparatorer. Overordnet har modellen tre stadier, der karakteriserer, hvorvidt patienterne fortsat modtager biologisk behandling, og hvorvidt de fortsat er i live. Disse stadier fremgår af venstre side af Figur 1.



Figur 1. Grafisk illustration af den sundhedsøkonomiske model



I de to stadier, hvor patienterne er i live, kan de bevæge sig imellem en række substadier, der afspejler graden af livskvalitet, der opnås som følge af niveau af sygdomskontrol. Modellens substadier er præsenteret grafisk i højre side af Figur 1. I tilfælde, hvor patienten ikke oplever eksacerbation, kan de befinde sig i stadiet *Kontrolleret astma*, såfremt patienten har en ACQ-7 score $< 1,5$ eller i stadiet *ikke-kontrolleret astma*, såfremt patienten har en ACQ-7 score $\geq 1,5$.

Patienterne kan i hver cyklus bevæge sig mellem disse fire substadier. Yderligere har patienten også en risiko for at bevæge sig fra stadiet *svær eksacerbation* til det absorberende stadie *astma-relateret død*.

Medicinerådets vurdering af model

Jf. afsnit 2.4 vurderer Medicinerådet, at der ikke kan dokumenteres en forskel i effekt for de relevante effektmål mellem dupilumab og omalizumab. Derfor ændrer Medicinerådet den sundhedsøkonomiske model, således at der i modellen ikke er forskel i klinisk effekt mellem de to lægemidler. Dermed kan der udarbejdes en omkostningsminimeringsanalyse.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Jf. Medicinerådets ændring af den sundhedsøkonomiske model til ikke at antage forskel i klinisk effekt mellem dupilumab og omalizumab ekskluderes forskelle i QALY-gevinst på tværs af lægemidlerne fra modellen. Metode til estimering af QALY-vægte er derfor ikke relevant for Medicinerådets hovedanalyse og vil ikke blive adresseret yderligere.

3.4 Omkostninger

Ansøger har i den sundhedsøkonomiske model inkluderet lægemiddel-, hospitals- og patientomkostninger. Omkostninger tillægges i hver cyklus og er afhængig af stadiet, patienten befinder sig i.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

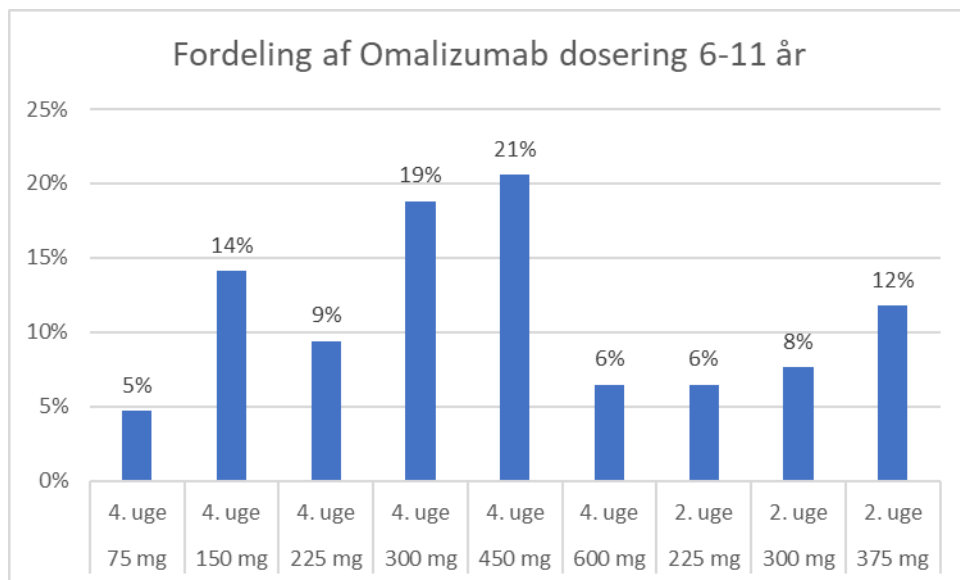
For patienter, der vejer mellem 15-60 kg, og som er i behandling med dupilumab, antages det, at alle patienter modtager 300 mg hver 4. uge. Det antages dermed, at



ingen af patienterne behandles med den alternative doseringsmulighed, som er 100 mg eller 200 mg hver 2. uge. Patienter, der vejer over 60 kg, modtager 200 mg hver 2. uge. Andelen af patienter i de to vægtgrupper er baseret på et registerstudie vedrørende vægten hos danske børn for hvert alderstrin i alderen 0-20 år [12].

Dosering af omalizumab spænder fra 75 mg – 600 mg afhængig af vægt og IgE-niveau, og gives enten hver 2. eller 4. uge. Til at estimere omkostning for omalizumab har ansøger taget udgangspunkt i fordeling af vægt og IgE-niveauer fra en subgruppe i VOYAGE. Hver doseringsmulighed er vægtet mod den andel af patienter, der befandt sig inden for det givne vægt- og IgE-interval. Fordelingen er fast i modellens tidshorizont indenfor 6-11 år, fordi der vil komme nye patienter til, mens andre vil vokse ud af aldersintervallet.

Den anvendte fordeling af vægt og IgE-niveauer fra VOYAGE kan findes i bilag 9, Figur 3 og 4. Fordeling af dosis kan ses af Figur 2, hvor 26 % af børnene injiceres hver 2. uge, mens de resterende injiceres hver 4. uge.



Figur 2. Fordeling af omalizumab dosering på basis af data for vægt og IgE-niveauer fra VOYAGE-studiet

Den sundhedsøkonomiske model inkorporerer også omkostninger til andre lægemidler, der gives i tillæg til dupilumab eller omalizumab. Der tages her udgangspunkt i, hvad patienter i VOYAGE modtog ved baseline, således at de andre lægemidler, der ordineres, ikke varierer, afhængig af om der behandles med dupilumab eller omalizumab.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til dosering af dupilumab, da Medicinerådet vurderer, at lægemidlet næsten udelukkende vil blive givet hver 4. uge for patienter i denne aldersgruppe.

Medicinerådet vurderer, at for dosering af omalizumab ville det have været mere passende at anvende vægtdata fra danske børn fremfor individuelle patientdata fra en subgruppe i VOYAGE, da der kan være geografiske forskelle i vægtniveauer. Danske børn



vejer gennemsnitligt en anelse mindre end børnene, som indgår i VOYAGE, hvilket kan overestimere doseringen og dermed omkostningerne for omalizumab-behandling. Dog ville beregningen af vægtfordeling med data for danske børn være behæftet med usikkerhed, da offentligt tilgængeligt data på dette ikke har samme detaljeringsgrad som det anvendte individuelle patientdata. Medicinrådet vurderer, at fordelingen af IgE-niveauer blandt patienterne fra VOYAGE er sammenlignelig med danske patienter og accepterer ansøgers tilgang med de nævnte usikkerheder.

Da Medicinrådet vurderer, at der ikke er forskel i klinisk effekt og sikkerhed mellem dupilumab og omalizumab, vil der heller ikke være forskel i, hvilke andre lægemidler der gives i tillæg til de to behandlinger. Derfor accepterer Medicinrådets ansøger antagelser om dette og at øvrig behandling ikke varierer, afhængig af om der behandles med dupilumab eller omalizumab.

Medicinrådet har udskiftet AIP med SAIP i den sundhedsøkonomiske model. Priser fremgår af Tabel 7.

Tabel 7. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (august 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris (DKK)	Kilde
D11AH05 - Dupilumab	200 mg	2 stk.	6.444,69	Amgros
D11AH05 - Dupilumab	300 Mg	2 stk.	6.452,12	Amgros
D11AH05 - Dupilumab	200 mg	2 stk.	6.444,69	Amgros
D11AH05 - Dupilumab	300 Mg	2 stk.	6.452,12	Amgros
R03DX05 - Omalizumab	75 mg	1 sprøjte	1.245,08	Amgros
R03DX05 - Omalizumab	150 mg	1 sprøjte	2.075,50	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Både dupilumab og omalizumab kan administreres af en sundhedsfaglig person eller hjemmefra af patienten selv eller en pårørende. Ansøger har antaget, at 0 % af patienterne i behandling med dupilumab selv injicerer lægemidlet hjemmefra, mens det antages at være 10 % af patienterne i behandling med omalizumab. Administration af lægemidlet til de resterende patienter antages at foregå via ambulante besøg. For at patient/pårørende kan injicere lægemidlet i hjemmet kræves indledende oplæring, og ved indikationen svær astma kræves fortsat hyppig klinisk kontrol med måling af lungefunktion.



Til estimering af administrationsomkostninger anvender ansøger enhedsomkostningen for en sygeplejerskes timeløn baseret på data fra KRL (Kommunernes og Regionernes Løndatakontor) for 2022. Administrationen af lægemidlet antages at vare 10 minutter. For træning i at administrere lægemidlet hjemmefra antages et engangsbesøg af en times varighed med en sygeplejerske og 15 minutter med en lungemediciner. Igen anvendes KRL data for 2022 til at estimere enhedsomkostningen.

Ansøger inkluderer også omkostninger til monitorering af patientens sygdom, hvor det antages, at patienter i stadiet *kontrolleret astma* har et kontrolbesøg hver 12. uge, mens patienter med *ukontrolleret astma* har et kontrolbesøg hver 8. uge. Det antages, at hvert kontrolbesøg har en varighed af 20 minutter pr. patient for en sygeplejerske og 1 time for en lungemediciner. Igen anvendes KRL data til at estimere enhedsomkostningen.

Ligeledes inkluderes i modellen omkostninger ifm. eksacerbationer, dvs. omkostninger til ambulante besøg hos sygeplejerske og lungemedicinere samt skadestuebesøg og indlæggelser. Frekvens pr. cyklus afhænger af årligt antal eksacerbationer (moderat vs. svær). Der anvendes her en kombination af KRL-data og DRG-takster til at estimere enhedsomkostning.

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at omkring 25 % af patienterne vil få administreret begge lægemidler hjemmefra af en pårørende og accepterer herudover ansøgers administrationsomkostninger.

Ansøgers antagelse om en 1 times varighed af kontrolbesøg vurderes at være en anelse overestimeret og vil i praksis være omkring 30-60 af minutter af varighed, og ydermere vil patienterne i denne aldersgruppe blive tilset af en pædiater og ikke en lungemediciner. Begge dele accepteres dog af Medicinrådet, da det ikke har nogen betydning for resultatet.

Medicinrådet accepterer herudover ansøgers antagelser om hospitalskontakt i forbindelse med ukontrolleret sygdom og eksacerbationer, da der ikke antages nogen forskel i klinisk effekt mellem behandlingerne (se afsnit 3.2).

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger som følge af bivirkninger. Dette er valgt på basis af argumentationen om, at bivirkningsbyrden er sammenlignelig mellem dupilumab og omalizumab, hvorfor der ikke vil være en betydelig forskel i omkostninger på tværs af behandlingerne.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til bivirkningsomkostninger jf. afsnit 2.5, hvor Medicinrådet konkluderer, at bivirkningsbyrden er sammenlignelig på tværs af behandlingerne.



3.4.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer de omkostninger, patienten har i forbindelse med administration af lægemidlet, uanfægtet om det foregår ambulant eller hjemmefra. Ved administration af lægemidlet på hospitalet inkluderes yderligere 20 minutters ventetid. Ligeledes inkluderes omkostninger til alle andre hospitalsbesøg, der måtte forekomme (monitoreringsbesøg, indlæggelser etc.). Timeomkostning og transport er sat til hhv. 179 DKK og 98,56 DKK jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende patientomkostninger men anvender de opdaterede time- og transportomkostninger fra 2022.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 8. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorisont	Livstid	6 år	[Afsnit 3.1]
Klinisk effekt af behandlingerne	Estimeres ved Buchers ITC	Ingen forskel i klinisk effekt mellem dupilumab og omalizumab	[Afsnit 3.2]
Andel, der administrerer lægemiddel hjemmefra	Dupilumab: 0 % Omalizumab: 10 %	Dupilumab: 25 % Omalizumab: 25 %	[Afsnit 3.4]

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer i sin hovedanalyse, at anvendelse af dupilumab til behandling af patienter med svær astma i alderen 6-11 år vil resultere i inkrementelle besparelser på ca. [redacted] pr. patient, når der sammenlignes med anvendelse af omalizumab. Er analysen udført med AIP, bliver resultatet af analysen ca. 91.000 DKK i besparelse pr. patient. Resultatet af analysen fremgår af Tabel 9.



Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med omalizumab, diskonterede tal (SAIP)

	Dupilumab (DKK)	Omalizumab (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	85.917	91.497	-5.580
Patientomkostninger	10.301	13.209	-2.908
Totale omkostninger	■	■	■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet finder ikke anledning til at præsentere nogle følsomhedsanalyser, da der er tale om en meget simpel sundhedsøkonomisk model uden betydende usikkerheder.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der aktuelt vil være ca. 100 patienter, der er potentielle kandidater til dupilumab inden for den relevante aldersgruppe. Det tal er nået på baggrund af, at der ifølge Danmarks Statistik er 368.598 børn i alderen 6-11 år. Heraf estimerer ansøger, at 3,6 % er diagnosticeret med astma [13], svarende til 13.270 børn, hvoraf 2,1 % af disse vil have svær astma, svarende til 279 børn. Af de estimerede 279 forventes det, at 36 % af dem vil have ukontrolleret sygdom [14], svarende til 101 børn. Der afrundes til 100 for simplificering.

Af de 100 patienter antages det, at ca. 66 i dag behandles med omalizumab, mens ca. 18 af patienterne behandles med mepolizumab, og ca. 18 af patienterne ikke modtager nogen biologisk behandling. I tilfældet, hvor dupilumab anbefales, estimeres det, at dupilumab vil få en samlet markedsandel på 20 % fra omalizumab og mepolizumab i år 1 stigende til henholdsvis 60 % og 80 % i år 5. Hvis behandlingen ikke anbefales, antager ansøger, at markedsoptaget for dupilumab vil være på 0 % i alle årene.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at omkring 50 patienter i aldersgruppen årligt kandiderer til biologisk behandling af svær astma, hvoraf næsten alle patienterne behandles med omalizumab (jf. afsnit 1.4). Antagelsen om patientoptag for dupilumab i tilfælde af anbefaling accepteres, men Medicinrådet understreger, at der er usikkerhed om det



endelige optag, da dette i høj grad vil afhænge af prisforskellen mellem de to lægemidler. Patientantal fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Medicinrådets estimat af antal patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Dupilumab	10	20	25	30	30
Omalizumab	40	30	25	20	20
Anbefales ikke					
Dupilumab	0	0	0	0	0
Omalizumab	50	50	50	50	50

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at en anbefaling af dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED]. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 11.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -0,48 mio. DKK i år 5.

Tabel 11. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Medicinerådet har sammenlignet dupilumab med omalizumab til børn på 6-11 år med svær astma med type 2-inflammation. Omalizumab anvendes i dansk klinisk praksis til > 90 % af børnene med svær astma. Det er ikke muligt at foretage en statistisk sammenlignende analyse af dupilumab og omalizumab, fordi der er betydelige forskelle i studiedesign og populationer. Sammenligningen er derfor en naiv sammenstilling af studiedata. Ud fra denne sammenligning kan der ikke ses betydelige forskelle i dupilumab og omalizumabs effekt på eksacerbationsraten, og der er heller ikke data, som kan dokumentere forskelle i andre effektmål. Herudover vurderes bivirkningsprofilerne at være tilsvarende i byrde og sværhedsgrad med forbehold for, at der er mere klinisk erfaring med anvendelse af omalizumab. Sammenligningen er generelt usikker, da der mangler direkte sammenlignende data.

Medicinerådet har sammenlignet omkostninger ved anvendelse af de to lægemidler med en omkostningsminimeringsanalyse, hvor der antages ensartet effekt og sikkerhed for de to lægemidler. Derfor er den største forskel i omkostninger et resultat af forskelle i lægemiddelomkostninger mellem dupilumab og omalizumab. Der er en mindre forskel i hospitalsomkostninger, fordi omalizumab både kan administreres hver 2. uge og hver 4. uge afhængig af vægt og IgE, mens der er regnet med administration hver 4. uge for dupilumab. Vægt og IgE-fordelinger er estimeret ud fra data i VOYAGE. Der er usikkerhed ved disse data i forhold til danske børn, som generelt vejer lidt mindre.



6. Referencer

1. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med.* 2012;367(10):904–12.
2. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1322–33.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
4. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - dupilumab. 2022.
5. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedr biologiske lægemidler til svær astma. København; 2020.
6. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - omalizumab. 2021.
7. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - mepolizumab. 2022.
8. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2230–40.
9. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1210–6.
10. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1285–93.
11. van Bragt S, van den Bemt L, Kievits R, Merkus P, van Weel C, Schermer T. PELICAN: a cluster-randomized controlled trial in Dutch general practices to assess a self-management support intervention based on individual goals for children with asthma. *J Asthma.* 2015;52(2):211–9.
12. Tinggaard J, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Wohlfahrt-Veje C, Hagen CP, et al. The 2014 Danish references from birth to 20 years for height, weight and body mass index. *Acta Paediatr.* 2014;103(2):214–24.
13. Moth G, Vedsted P, Schiøtz P. Identification of asthmatic children using prescription data and diagnosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(6):605–11.
14. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2(6):759–67.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende svær astma

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Bo Chawes <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Karin Dahl Assing <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Johannes Martin Schmid <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Sofie Lock Henriksen <i>Speciallæge</i>	Region Syddanmark
Nyudpegning i gang	Region Sjælland
Lars Pedersen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Hovedstaden
Pantea Jannati <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Josefine Gradman <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af formanden
Britta Hjerrild <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Kirsten Skamstrup Hansen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Inviteret af formanden
Deltager ikke	Dansk Sygepleje Selskab
Lisbet Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Dan Pedersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

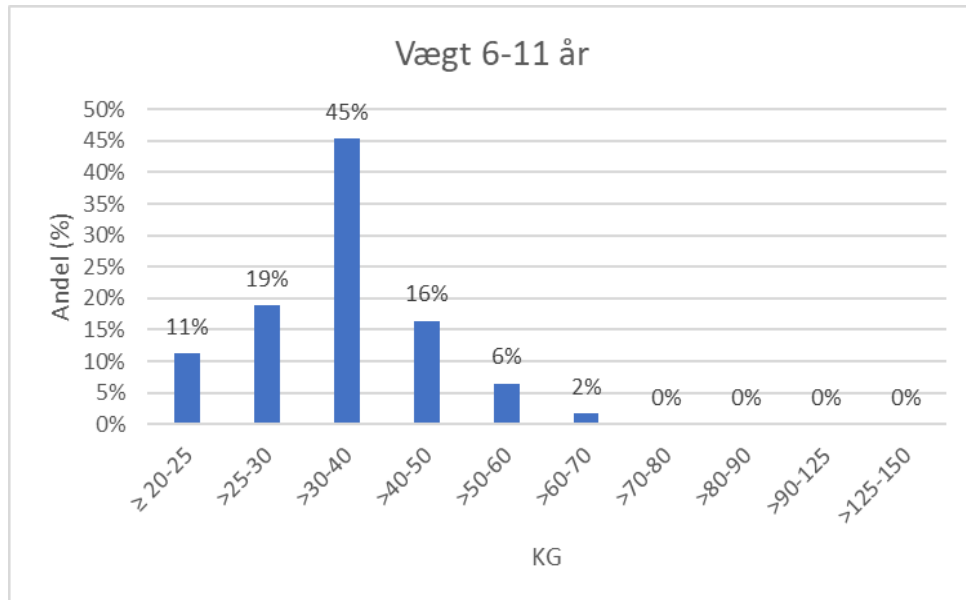
Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26.10.2022	Godkendt af Medicinrådet.

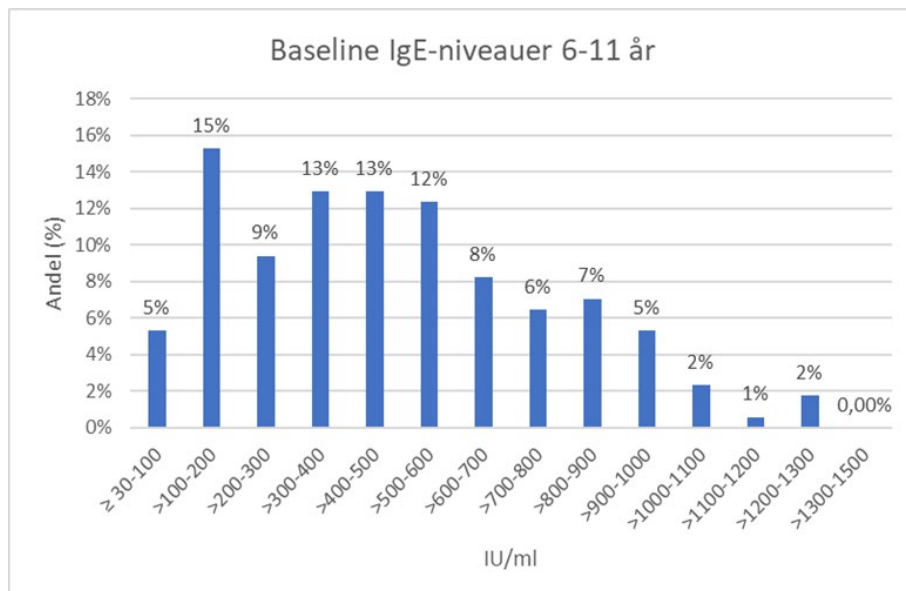


9. Bilag

Figur 3. Fordeling af vægt anvendt til estimering af lægemiddelomkostninger for Omalizumab (kilde: VOYAGE)



Figur 4. Fordeling af IgE-niveauer anvendt til estimering af lægemiddelomkostninger for Omalizumab (kilde: VOYAGE)



Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk