

Medicinrådets vurdering af dupilumab til behandling af svær astma

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	69831
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 22. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	5
2	Medicinrådets konklusion.....	6
3	Forkortelser.....	7
4	Formål.....	8
5	Svær astma.....	8
5.1	Nuværende behandling.....	9
5.2	Dupilumab.....	10
5.2.1	Administration og dosering, svær astma.....	11
5.3	Forekomst af svær astma.....	11
6	Metode.....	11
6.1	Klinisk spørgsmål 1.....	12
6.2	Klinisk spørgsmål 2.....	12
6.3	Klinisk spørgsmål 3.....	13
7	Litteratursøgning.....	13
7.1	Datagrundlag.....	15
8	Databehandling.....	15
9	Lægemidlets værdi.....	15
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	15
9.1.1	Gennemgang af studier.....	18
9.1.2	Resultater og vurdering.....	18
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	21
9.1.4	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi, klinisk spørgsmål 1.....	22
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	22
9.2.1	Gennemgang af studier.....	25
9.2.2	Resultater og vurdering.....	25
9.2.3	Evidensens kvalitet.....	28
9.2.4	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi, klinisk spørgsmål 2.....	28
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3.....	29
9.3.1	Gennemgang af studier.....	29
9.3.2	Resultater og vurdering.....	29
9.3.3	Evidensens kvalitet.....	32
9.3.4	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi, klinisk spørgsmål 3.....	32
10	Andre overvejelser.....	32
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	33

12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau	33
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	33
14	Referencer	35
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	38
16	Versionslog	39
17	Bilag 1: Studiekarakteristika	40
18	Bilag 2 Baselinekarakteristik	47
19	Bilag 3: Vurdering af evidensens kvalitet	49
19.1	Cochrane Risk of Bias	49
19.2	GRADE evidensprofiler	53
19.2.1	Klinisk spørgsmål 1	53
19.2.2	Klinisk spørgsmål 2	57

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Dupixent
Generisk navn	Dupilumab
Firma	Sanofi Genzyme
ATC-kode	D11AH05
Virkningsmekanisme	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. IL-4 er den centrale mediator af naive T-cellers differentiering til Type 2 cytokinproducerende effektorceller, eosinofil trafficking, B-celleaktivering og underliggende øgning af IgE-produktion. IL-13 medierer ydermere remoduleringen af luftvejene ved bægercellehyperplasi, transformation af bronkiale fibroblaster til myofibroblaster, kollagen deposition og proliferation af glatte muskelceller i luftvejene. IL-13 medierer også glat muskelkontraktion samt bronkoepitelial produktion af FeNO.
Administration/dosis	Initial dosis på 400 mg (fordelt på to 200 mg subkutane injektioner), herefter 200 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling. Patienter som er i vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider eller til patienter, som samtidig lider af moderat til svær atopisk eksem: initial dosis på 600 mg (fordelt på to 300 mg subkutane injektioner), herefter 300 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.
EMA-indikation	Voksne, unge og børn > 12 år som tillægsvedligeholdelsesbehandling til svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet blodeosinofile celler og/eller forhøjet FeNO, som er utilstrækkeligt kontrolleret med højdosis inhalationskortikosteroider og en anden medicinsk vedligeholdelsesbehandling.

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at:

- Dupilumab har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med mepolizumab til patienter med svær astma karakteriseret ved eosinofili. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.
- Dupilumab har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med omalizumab til patienter med svær astma karakteriseret ved allergi og samtidig eosinofili eller karakteriseret ved allergi og samtidig forhøjet FeNO. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- Værdien af dupilumab **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med placebo til patienter med forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og uden samtidig allergi. Evidensens kvalitet er ikke vurderet.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

Samlet værdi kan ikke kategoriseres: På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

ACQ:	<i>Asthma Control Questionnaire</i> (astmakontrolspørgeskema)
ACT:	Asthma Control Test
AQLQ:	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (astmalivskvalitetsspørgeskema)
ATS:	American Thoracic Society
CI:	Konfidensinterval
DLS:	Dansk Lungemedicinsk Selskab
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
ERC:	<i>European Respiratory Society</i>
FeNO:	Fractional exhaled nitric oxide (fraction af udåndet nitrogenoxid)
FEV ₁ :	<i>Forced Expiratory Volume</i> (forceret ekspirationsvolumen) på 1 sekund
GINA:	<i>Global Initiative of Asthma</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
ICS:	Inhaleret kortikosteroid
IL:	Interleukin
LABA:	Long-acting beta2-agonist
LTRA:	Leukotrinreceptorantagonist
MD:	<i>Mean Difference</i> (gennemsnitlig forskel)
NO:	Nitrogenoxid
OCS:	Oral kortikosteroid
PICO:	Population, Intervention, <i>Comparator</i> (sammenligning) og <i>Outcome</i> (effektmål)
RR:	Relativ risiko
SABA:	Short-acting beta2-agonist
SAE's:	<i>Serious adverse events</i> (alvorlige uønskede hændelser)
SD:	Standardafvigelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i> (standardiseret gennemsnitlig forskel)

4 Formål

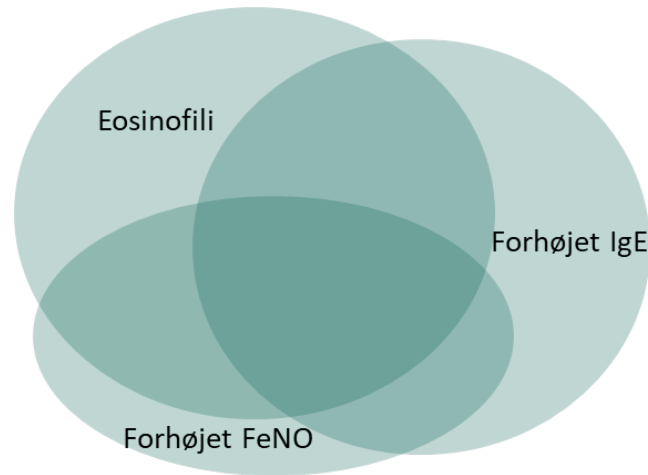
Formålet med Medicinrådets vurdering af dupilumab til patienter med svær astma over 12 år er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om dupilumab kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Svær astma

Astma er en heterogen sygdom, som oftest skyldes kronisk inflammation i luftvejene, der medfører hyperreaktive luftveje med tendens til sammentrækning. 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. **Graden af sygdomskontrol** vurderes ud fra hyppigheden af dagsymptomer, natsymptomer, begrænsning i aktivitet og behov for anfaldsmedicin, mens den fremtidige risiko for tab af astmakontrol og eksacerbationer (akut forværring) vurderes ud fra bl.a. lungefunktion og evt. tidligere eksacerbationer [1]. Behandlingen justeres ud fra sygdomskontrol. ”Manglende kontrol af astma”, ”ukontrolleret astma” eller ”dårligt kontrolleret astma” er synonyme og beskriver alene symptomgennembrud på den aktuelle behandling og siger i sig selv intet om den underliggende astmasværhedsgrad. Det er estimeret, at 7-11 % af den danske population har astma [2]. Prævalensen af **svær astma** er estimeret til at udgøre 5-15 % af alle patienter med astma [3].

Ca. 50 % af patienter med svær astma har **type 2-inflammation**. Type 2 inflammation opstår ved at allergener udløser produktion af cytokinerne IL-4, IL-5 og IL-13 fra det adaptive immunsystem. Type 2-inflammation kan også initieres af virus, bakterier og irritanter, der stimulerer det innate immunsystem via produktion af IL-25, IL-33, og thymic stromal lymfopoitin (TSLP). Type 2-inflammation er ofte karakteriseret ved forhøjet blodeosinofile celler (**eosinofil astma**) og/eller forhøjet nitrogenoxid i udåndingsluften (FeNO) (**astma med forhøjet FeNO**) og/eller allergi (**allergisk astma**). Ved allergisk astma er der IgE-sensibilisering for allergener påvist ved direkte måling af forhøjet specifikt IgE i blodet eller ved hudprøvetest med standardiserede allergenekstrakter [4]. Nogle patienter med svær astma med type 2-inflammation er alene karakteriseret ved forhøjede blodeosinofile celler, forhøjet FeNO eller allergi, mens nogle patienter har flere eller alle tre karakteristika, som illustreret i Figur 1. Dette kan gøre valg af biologisk lægemiddel vanskeligt; dvs. anti-IL5, anti-IgE eller anti-IL4R. Ydermere kan op til 50 % af børn, unge og yngre voksne (der har haft astmadebut i barndommen) med svær allergisk astma også have samtidig svær atopisk eksem.



Figur 1: Figur over udvalgte fænotyper indenfor svær astma.

Figuren illustrerer, at der er overlap mellem patientpopulationerne indenfor svær astma i forhold til de tre udvalgte fænotyper: eosinofili ≥ 150 celler pr. mikroliter, FeNO ≥ 25 bpp, og specifik IgE $\geq 0,35$ KU/L.

5.1 Nuværende behandling

I Tabel 1 ses en oversigt over behandlingen af astma. Behandlingen er trinvis, hvor der ved manglende astmakontrol øges i dosis eller tillægges yderligere lægemidler. Trin 5 er svær astma som fortsat ikke er tilstrækkelig kontrolleret med inhalationssteroider. For nogle af disse patienter er en mulighed tillæg af biologiske lægemidler. Behandlingsmålet for patienter med svær astma er at undgå eller nedbringe antallet af eksacerbationer, nedbringe forbruget af peroral kortikosteroid samt at opnå astmakontrol og dermed kunne bevare en god livskvalitet og evt. tilknytning til arbejdsmarkedet.

Tabel 1: Behandlingstrin ved astma, oversat fra Global Initiative for Asthma 2017 report [5] samt pro.medicin.dk

	Trin 1	Trin 2	Trin 3	Trin 4	Trin 5 (Specialistopgave)
Foretrukne forebyggende medicin		Lav dosis ICS	Lav dosis ICS/LABA**	Medium/høj dosis ICS/LABA	Tillæg: Tiotropium [†] , anti-IgE, anti-IL-5(R)*, (anti-IL4R*)
Andre muligheder for forebyggende medicin	Overvej lav dosis ICS	LTRA Lav dosis langsomt absorberbart teofyllin*	Medium/høj dosis ICS Lav dosis ICS + LTRA (eller + langsomt absorberbart teofyllin*)	Tillæg: Tiotropium* [†] Høj dosis ICS + LTRA (eller + langsomt absorberbart teofyllin*)	Tillæg lav dosis OCS
Anfaldsmedicin		SABA		SABA pn eller lav dosis ICS/formoterol [‡]	

ICS: Inhaleret kortikosteroid, **LABA:** Long-acting beta2-agonist, **LTRA:** Leukotrinreceptor antagonist, **OCS:** Oral kortikosteroid, **SABA:** Short-acting beta2-agonist.

* Ikke for børn under 12 år, i Danmark ikke for børn under 18 år.

** I trin 3 for børn 6-12 år foretrækkes medium dosis ICS, herefter ICS i lav dosis i kombination med LABA eller LTRA. Høj dosis ICS gives ikke før eventuelt i trin 4.

*** I trin 4 for børn 6-12 år foretrækkes ICS i medium dosis i kombination med LABA eller/og LTRA, herefter eventuelt ICS i høj dosis.

[†] Lav dosis ICS/formoterol er anfaldsmedicin for patienter, der bruger lav dosis ICS (budesonid eller beclometasone/formoterol) som både forebyggende og anfaldsmedicin (altid i fast kombinationspræparat) ikke indiceret til børn og unge under 18 år.

[‡] Tiotropium som Respimat er en tillægsbehandling for patienter med en historie med eksacerbationer og er godkendt til behandling af børn over 6 år i Danmark.

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) definerer svær astma i overensstemmelse med ERS (European Respiratory Society)/ATS' (American Thoracic Society) guidelines [3,6]: astma som gennem minimum det sidste år har krævet behandling med høj dosis inhalationssteroid samt en eller flere tillægsbehandlinger (2nd controller (typisk langtidsvirkende beta2-agonist, LABA), og/eller som har krævet peroralt steroid i $\geq 50\%$ af tiden) for at forebygge, at astmaen bliver ukontrolleret eller trods denne behandling forbliver ukontrolleret. Systematisk udredning af mulig svær astma er afgørende for at sikre diagnosen, og at den manglende sygdomskontrol ikke skyldes forkert diagnose, manglende adhærens med den ordinerede behandling, behandlelige komorbiditeter eller undgåelige triggers [3].

Der vil være en mindre andel af patienter, som ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol trods ovenstående tiltag. Til patienter med svær eosinofil astma er en yderligere behandlingsmulighed tillægsterapi med mepolizumab, reslizumab eller benralizumab, som er antistoffer rettet mod interleukin 5 (IL-5) eller IL-5-receptoren (IL-5R). Mepolizumab er af EMA godkendt til voksne og børn over 6 år. Det administreres subkutant hver 4. uge i 100 mg fast dosis og kan blive administreret som hjemmebehandling [7]. Reslizumab og benralizumab er godkendt til voksne [8,9]. Reslizumab administreres intravenøst hver 4. uge, og dosis er vægtbaseret. Benralizumab administreres subkutant i fast dosis 30 mg hver 8. uge (de første 3 doser gives hver fjerde uge) og kan blive administreret som hjemmebehandling. IL-5 er et cytokin, som spiller en central rolle i produktion, modning og overlevelse af eosinofile granulocytter, og binding af antistofferne til IL-5 eller IL-5R medfører dermed en reduktion i antallet af eosinofile granulocytter, resulterende i bedre sygdomskontrol.

Til voksne patienter og børn over 6 år med svær allergisk astma, som har en positiv hudpricktest eller in vitro-reaktivitet for et helårs luftbåret allergen, er en behandlingsmulighed desuden tillægsterapi med anti-IgE-behandling i form af omalizumab. Omalizumab er et antistof rettet mod IgE, som hindrer binding af IgE til immunsystemets celler, hvorved allergiske reaktioner reduceres [10]. Omalizumab administreres subkutant hver 2. eller hver 4. uge, og kan blive administreret som hjemmebehandling. Dosis og interval er afhængig af vægt og IgE-niveau.

5.2 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. IL-4 er den centrale mediator af naive T-cellers differentiering til type 2-cytokin-producerende effektorceller, eosinofil trafficking, B-celleaktivering og underliggende øgning af IgE-produktion. IL-13 medierer ydermere remoduleringen af luftvejene ved bægercellehyperplasi, transformation af bronkiale fibroblaster til myofibroblaster, kollagendeposition og proliferation af glatte muskelceller i luftvejene. IL-13 medierer også glat muskelkontraktion samt epithelial produktion af FeNO. Dupilumabs virkningsmekanisme er således upstream i signaleringskaskaden for omalizumabs og anti-IL5-lægemidlers virkningsmekanismer. Dupilumab hæmmer således type 2-inflammation mere bredt. Dupilumab er indiceret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling til voksne og unge fra 12 år og derover med svær astma med type 2-inflammation, karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet FeNO, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med høj dosis inhalationskortikosteroid plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

På baggrund af dupilumabs indikation og virkningsmekanisme kan dupilumabs anvendelse spænde over flere patientpopulationer, hvor der på nuværende tidspunkt er forskellige medicinske alternativer. Fagudvalget vurderer, at der er tale om tre nedenstående populationer:

- 1) Patienter med svær eosinofil astma hvor dupilumab er et medicinsk alternativ til anti-IL5-lægemidler (mepolizumab, reslizumab, benralizumab).

- 2) Patienter med svær allergisk astma som samtidig har eosinofili og/eller forhøjet FeNO, hvor dupilumab er et medicinsk alternativ til omalizumab.
- 3) Patienter med svær astma og som er karakteriseret ved forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og allergi, hvor dupilumab vil være det eneste biologiske lægemiddel.

Udover svær astma er dupilumab godkendt til behandling af atopisk eksem. Dupilumab administreres til patienter med atopisk eksem med en initial dosis på 600 mg (fordelt på to 300 mg subkutane injektioner), herefter gives 300 mg subkutan injektion hver anden uge.

5.2.1 Administration og dosering, svær astma

Dupilumab bliver administreret med forfyldt injektionssprøjte og kan blive administreret som hjemmebehandling. Dupilumab anvendes som langtidsbehandling til svær astma.

- Dupilumab administreres med en initial dosis på 400 mg (fordelt på to 200 mg subkutane injektioner), herefter gives 200 mg subkutan injektion hver anden uge.

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:

- Dupilumab administreres med en initial dosis på 600 mg (fordelt på to 300 mg subkutane injektioner), herefter gives 300 mg subkutan injektion hver anden uge.

5.3 Forekomst af svær astma

Fagudvalget estimerer følgende prævalens og incidens:

Der estimeres at være 500-600 patienter med svær astma, som er kandidater til biologisk behandling i Danmark, ca. 50 af disse patienter er børn eller unge under 18 år. Biologisk behandling tilbydes til ca. 60 nye patienter pr. år, hvoraf 5-10 er børn under 18 år.

De fleste patienter under 18 år behandles med omalizumab (ca. 90 %, $n = \sim 45$), resten med mepolizumab ($n = \sim 5$). Hvis disse ca. 50 pædiatriske patienter skulle behandles med dupilumab, ville ca. 50 % skulle have 200 mg og 50 % have 300 mg pga. samtidig atopisk dermatitis, mens daglig oral kortikosteroid (OCS) vedligeholdelsesbehandling meget sjældent bliver anvendt.

I den voksne patientpopulation behandles ca. 80 % med anti-IL5-lægemidler ($n = 400-480$) (heraf 80 % mepolizumab) og 15 % ($n = 100-120$) med omalizumab. De resterende ~ 5 % ($n = 25-30$) opfylder ikke indikationen for hverken anti-IL-5-lægemidler eller omalizumab, men kunne opfylde indikationen for dupilumab. Hvis de voksne patienter skulle behandles med dupilumab, ville ca. 20 % opfylde kriterierne for dosering med 300 mg grundet daglig OCS vedligeholdelsesbehandling.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 27. juni 2019.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget i Medicinrådet den 17. september 2019. I den endelige ansøgning besvarer ansøger de kliniske spørgsmål, som er beskrevet i protokollen. Vurderingen af dupilumab til svær astma er behandlet i Medicinrådets 12-ugersproces for nye lægemidler.

6.1 Klinisk spørgsmål 1

Ansøger har indsendt indirekte sammenlignende analyse mellem dupilumab og mepolizumab via Buchers metode, jf. protokollen. I dupilumabstudierne var eosinofili ikke et inklusionskriterium. Ansøger har lavet analyser for en præspecificeret subgruppe med eosinofili >150 ved baseline. Randomiseringen var stratificeret for eosinofili i DRI12544- og QUEST-studiet, men ikke i VENTURE. Fagudvalget vurderer, at de analyserede subgrupper stemmer overens med inklusionskriterierne i mepolizumabstudier, og derfor at disse subgrupper er passende til den indirekte sammenligning med mepolizumab.

Ansøger har valgt at lave nedenstående tre sammenlignende analyser for effektmål, hvor data er tilgængeligt:

- A. eosinofil svær astma for 24-32 uger, 200 mg dupilumab vs. mepolizumab
- B. eosinofil svær astma for 52 uger, 200 mg dupilumab vs. mepolizumab
- C. OCS-afhængig eosinofil svær astma 24 uger, 300 mg dupilumab vs. mepolizumab

Disse analyser var ikke præspecificerede i protokollen. Ansøger har vurderet, at det ikke er relevant at sammenligne data fra forskellige opfølgningstider, samt at den OCS-behandlede population bør vurderes separat. Fagudvalget er enig i, at det er hensigtsmæssigt at adskille disse tre sammenligninger, da der er tale om forskellig opfølgningstid mellem analyse A og B, og en særlig subpopulation med en anden dosis dupilumab i analyse C.

Fagudvalget accepterer derfor denne opdeling og vil for hvert effektmål tildele foreløbige kategorier for alle tre sammenligninger, hvor dette er relevant og samle disse i en aggregeret kategori pr. effektmål.

6.2 Klinisk spørgsmål 2

Ansøger har indsendt en indirekte sammenlignende analyse mellem dupilumab og omalizumab via Buchers metode, jf. protokollen. Hvor det var muligt, har ansøger foretaget analyser på subgruppen karakteriseret ved allergisk astma. Subgruppen er i dupilumabstudier defineret ved total serum IgE ≥ 30 IU/mL og ≥ 1 positiv helårsallergenspecifik IgE-værdi ($\geq 0,35$ kU/L) og samtidig blodeosinofili ≥ 150 cells/ μ L ved baseline, eller samtidig FeNO ≥ 25 ppb ved baseline. Der var ingen krav til eosinofili eller FeNO i omalizumabstudierne, fraset Mukherjee 2019, hvor der var krav om sputum eosinofili > 3 % på trods af højdosis vedligeholdelsesbehandling. Kravet til total serum IgE var 30-700 IU/mL for alle omalizumabstudierne på nær Vignola 2004 og Busse 2013, hvor kravet var 30-1.300 IU/mL og Mukherjee 2019, hvor der var krav om forhøjet IgE, men uden specifikation af niveauet.

Ansøger har lavet sammenlignende analyser, hvor data er tilgængeligt:

- A. Allergisk astma, studievarighed 20-32 uger, 200 mg dupilumab hver anden uge vs. omalizumab.
- B. Allergisk astma, studievarighed 48-52 uger, 200 mg dupilumab hver anden uge vs. omalizumab.

Disse analyser var ikke præspecificerede i protokollen. Ansøger har vurderet, at det ikke er relevant at sammenligne data fra forskellige opfølgningstider. Fagudvalget er enig i, at det er hensigtsmæssigt med disse to sammenligninger.

Fagudvalget accepterer derfor denne opdeling og vil for hvert effektmål tildele foreløbige kategorier for begge sammenligninger, hvis dette er relevant og samle disse i en aggregeret kategori pr. effektmål.

6.3 Klinisk spørgsmål 3

Det er ikke lykkedes ansøger at finde litteratur for populationen, som er defineret i klinisk spørgsmål 3. Derfor har ansøger indsendt data for dupilumab sammenlignet med placebo for patienter med eleveret baseline FeNO ≥ 25 bpp, uanset eosinofile granulocytter og allergistatus (QUEST og VENTURE), for effektmålene eksacerbationsrate, peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid og lungefunktion. For øvrige effektmål, hvor subgruppen med forhøjet FeNO ikke var tilgængelig, har ansøger indsendt resultater fra ITT-populationen. I QUEST-studiet opfylder 49 ud af 1.902 patienter (~2,5 %) kriteriet for at indgå i populationen i spørgsmål 3. Ansøger har indsendt data for subpopulationen med forhøjet FeNO svarende til omkring 24 % af populationen i QUEST-studiet eller for hele ITT-populationen. Antallet af patienter, som opfylder den forespurgte population, er ikke opgjort i DRI12544 og VENTURE. Fagudvalget vil vurdere overførbareheden af resultaterne.

Ansøger har valgt at lave nedenstående tre direkte sammenlignende analyser, hvor data er tilgængeligt:

- A. Svær astma for 24, 200 mg dupilumab vs. placebo (DRI12544)
- B. Svær astma med forhøjet FeNO for 52 uger, 200 mg dupilumab vs. placebo (QUEST)
- C. OCS-afhængig svær astma med forhøjet FeNO 24 uger, 300 mg dupilumab vs. placebo (VENTURE)

Disse analyser var ikke præspecificeret i protokollen. Data fra analyse A er kun rapporteret til effektmål relateret til bivirkninger, da det ikke har været muligt at gruppere ud fra FeNO-niveauer i DRI12544.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført en systematisk søgning efter kliniske studier, der undersøger dupilumabs effekt, sammenlignet med effekten af mepolizumab og omalizumab og placebo, jf. søgestrengen i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Søgningen resulterede i identifikation af 436 hits, hvoraf 33 artikler blev inkluderet, baseret på 23 kliniske studier. Vurderingen af dupilumab foretages på baggrund af de 23 studier.

Ansøger har identificeret 3 studier med dupilumab sammenlignet med placebo, 4 studier med mepolizumab sammenlignet med placebo og 16 studier med omalizumab sammenlignet med placebo eller aktiv komparator. Tre af studierne for omalizumab har en varighed på 16 uger, og ansøger har ikke medtaget disse

i de sammenlignende analyser. Tabel 2 giver en oversigt over inkluderede studier, og hvilke kliniske spørgsmål de besvarer.

Tabel 2: Oversigt over inkluderede studier

	Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2	Klinisk spørgsmål 3
Dupilumab	DRI12544 (Wenzel 2016 , Corren 2019a) [11,12]	DRI12544 (Wenzel 2016 , Corren 2019a) [11,12]	DRI12544 (Wenzel 2016 , Corren 2019a) [11,12]
Dupilumab	QUEST (Castro 2018, Corren 2019b, Castro 2019, submitted) [13,14]	QUEST (Castro 2018, Corren 2019b, Castro 2019, submitted) [13,14]	QUEST (Castro 2018, Corren 2019b, Castro 2019, submitted) [13,14]
Dupilumab	VENTURE (Rabe 2018, Rabe 2019 submitted) [15]	VENTURE (Rabe 2018, Rabe 2019 submitted) [15]	VENTURE (Rabe 2018, Rabe 2019 submitted) [15]
Mepolizumab	DREAM (Pavord 2012) [16]		
Mepolizumab	MENSA (Ortega 2014) [17]		
Mepolizumab	MUSCA (Chupp 2017) [18]		
Mepolizumab	SIRIUS (Bel 2014) [19]		
Omalizumab		Busse 2001 [20], Finn 2003 [21], Lanier 2003 [22]	
Omalizumab		Soler 2001 [23], Buhl 2002a [24], Buhl 2002b [25]	
Omalizumab		Holgate 2004 [26]	
Omalizumab		Vignola 2004 [27]	
Omalizumab		Ayres 2004 [28], Niven 2008 [29]	
Omalizumab		Humbert 2005 [30]	
Omalizumab		Ohta 2009 [31]	
Omalizumab		Chanez 2010 [32]	
Omalizumab		Bousquet 2011 [33], Siergiejko 2011 [34]	
Omalizumab		Hanania 2011 [35]	
Omalizumab		Bardelas 2012 [36]	
Omalizumab		Hoshino 2012 [37]	
Omalizumab		Rubin 2012 [38]	
Omalizumab		Busse 2013 [39]	
Omalizumab		Li 2016 [40]	
Omalizumab		Mukherjee 2019 [41]	

Klinisk spørgsmål 1 er baseret på studier af dupilumab og mepolizumab. Klinisk spørgsmål 2 er baseret på studier af dupilumab og omalizumab. Klinisk spørgsmål 3 er udelukkende baseret på studier af dupilumab.

Ansøger beskriver, at der er overensstemmelse mellem data fra studierne og EMAs EPAR.

Medicinrådet har bedt ansøger opgøre effektestimaterne for 300 mg dupilumab dosis i patienter, som modtager OCS. For de, som ikke modtager behandling med OCS, vil effektestimaterne for 200 mg dupilumab blive opgjort.

7.1 Datagrundlag

De studier, som udgør datagrundlaget for besvarelsen af de kliniske spørgsmål, og som Medicinrådets vurdering baseres på, er beskrevet i bilag 1 og 2. Her fremgår også tabel over studiekarakteristika og baselinekarakteristika. I gennemgang af hvert klinisk spørgsmål vil fagudvalget vurdere datagrundlaget og populationen.

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi tilbyder dupilumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili?

Fagudvalget vurderer, at dupilumab giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili. Dette betyder, at der ikke er påvist en merværdi af dupilumab i forhold til mepolizumab. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.

Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Af Tabel 3 fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Desuden fremgår de absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Table 3: Kategorier og resultater for klinisk spørgsmål 1, dupilumab vs. mepolizumab til svær eosinofil astma

Effekt mål A: 24-32 uger B: 52 uger C: OCS-afhængig astma 24 uger	Måleenhed (justeret MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Eksacerbationsrate (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig reduktion i årlig antal eksacerbationer (0,5 årlig eksacerbation)	Kritisk	B: -0,186 (-0,530; 0,324)	Ingen dokumenteret merværdi	B: 0,850 (0,573; 1,261)	B: kan ikke kategoriseres*	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel af patienter som opnår 0 årlige eksacerbationer (5 procentpoint)		B: -10,639 %point [-21,897; 4,544]	B: Kan ikke kategoriseres*	B: 0,804 (0,596; 1,084)	B: Kan ikke kategoriseres*	
Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis (10 %, dog min. 1,25 mg prednisolonækvivalent)	Kritisk	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter som bliver helt fri for vedligeholdelsesbehandling med peroral kortikosteroid (2,5 procentpoint)		C: -0,501 %point (-9,849; 27,632)	C: Kan ikke kategoriseres*	C: 0,965 (0,312; 2,906)	C: kan ikke kategoriseres*	
	Andel af patienter som opnår ≥ 50 % reduktion af peroral kortikosteroid (5 procentpoint)		C: -1,437 (-21,028; 29,938)	C: Kan ikke kategoriseres*	C: 0,973 (0,608; 1,559)	C: Kan ikke kategoriseres*	
Lungefunktion FEV ₁ (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig ændring i lungefunktion (100 ml for voksne)	Vigtig	A: 0,100 (0,013;0,188) B: 0,189 (0,062;0,316) C: 0,106 (-0,122; 0,334)	A og B: Ingen dokumenteret merværdi C: kan ikke kategoriseres*	Ikke relevant	Ikke relevant	Ingen dokumenteret merværdi
	Andelen af patienter der opnår en forbedring på 200 ml (voksne) (15 procentpoint)		Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	
Astmakontrol (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig ændring i astmakontrol, målt ved Asthma Control Questionnaire (ACQ) (0,25)	Vigtig	A: -0,017 (-0,218; 0,184) C: 0,050 (-0,413; 0,513)	A: Ingen dokumenteret merværdi C: kan ikke kategoriseres*	Ikke relevant	Ikke relevant	Ingen dokumenteret merværdi
Livskvalitet (Livskvalitet)	Gennemsnitlig ændring i livskvalitet, målt ved	Vigtig	A: -0,129 (-0,319; 0,061)	A: Ingen dokumenteret merværdi	Ikke relevant	Ikke relevant	Ingen dokumenteret merværdi

	Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (0,25)		C: -0.006 (-0.411; 0.398)	C: Ingen dokumenteret merværdi			
Serious adverse events (SAE's) (Alvorlige symptomer)	Den samlede forekomst (antal) af SAE's (2,5 procentpoint)	Vigtig	A: 6.478 (-1.596; 27.451) B: 2.010 (-5.669; 17.624) C: 25.969 (1.498; 257.1)	A: Kan ikke kategoriseres* B: Kan ikke kategoriseres* C: Kan ikke kategoriseres*	A: 1.974 (0.760; 5.128) B: 1.153 (0.567; 2.345) C: 19.549 (2.070; 184.6)	A: Kan ikke kategoriseres* B: Kan ikke kategoriseres* C: Negativ merværdi	Kan ikke kategoriseres
	Specifikke undertyper af SAE's, herunder anafylaksi (ingen)		Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Frafald af patienter i studier (Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger)	Andel af patienter som er frafaldet ved studiets afslutning (5 procentpoint)	Vigtig	1.261 (-2.085; 10.027) B: 1.032 (-6.704; 15.422) C: -1.809 (-4.018; 17.685)	A: Kan ikke kategoriseres* B: Kan ikke kategoriseres* C: Kan ikke kategoriseres*	A: 1.304 (0.498; 3.416) B: 1.066 (0.573; 1.982) C: 0.579 (0.066; 5.113)	A: Kan ikke kategoriseres* B: Kan ikke kategoriseres* C: Kan ikke kategoriseres*	Kan ikke kategoriseres
Sygefravær (Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger)	Gennemsnitligt antal sygedage pr. år (2,5 dage per år)	Vigtig	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Ingen dokumenteret merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Lav					

MKRF: mindste klinisk relevante forskel

* De rapporterede forskelle mellem dupilumab og mepolizumab er behæftet med en usikkerhed, som betyder, at de ikke passer i de prædefinerede kategorier for vurdering af merværdi.

A: analyser baseret på studier med studievarighed på 24 uger. Analysen er foretaget på subgruppen af patienter med eosinofili.

B: analyser baseret på studier med studievarighed på 52 uger. Analysen er foretaget på subgruppen af patienter med eosinofili.

C: analyser baseret på OCS-reduktionsstudier med studievarighed på 24 uger. Analysen er foretaget på subgruppen af patienter med eosinofili.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Studiekarakteristika og baselinekarakteristika er beskrevet i bilag 1 og 2.

Karakteristika varierer studierne imellem. Særligt er der forskelle i intensitet af den underliggende astmabehandling og antal tidligere eksacerbationer. En del af patienterne, ~50 % i dupilumabstudierne, DRI12544 og QUEST, får ikke den definerede standardbehandling for svær astma, da inklusionskriteriet i disse studier er moderat dosis ICS plus 2nd controller. I mepolizumabstudierne opfylder alle kravet om svær astma svarende til højdosis ICS plus 2nd controller. Fagudvalget vurderer, at dette kan have betydning for resultaterne, men det er ikke entydigt, hvilken retning denne forskel evt. ville kunne trække. I dupilumabstudierne er kravet minimum 1 årlig eksacerbation, mens det er 2 i mepolizumabstudierne. Fagudvalget vurderer, at mepolizumabstudierne bedst svarer til svær astma i dansk klinisk praksis. Fagudvalget finder ikke grund til at bemærke andet ved studie- og baselinekarakteristik.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Hvilken værdi tilbyder dupilumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili?

Eksacerbationsrate (kritisk)

Eksacerbationsraten ønskes undersøgt ved den årlige rate og ved andel, der opnår 0 eksacerbationer efter 1 år.

Kun studier med 1 års opfølgning inkluderes i vurderingen af eksacerbationsraten. Datagrundlaget er derfor ét studie på dupilumab (QUEST) og ét studie på mepolizumab (DREAM).

Baseret på de absolutte effektforskelle har dupilumab foreløbigt *ingen dokumenteret merværdi* vedr. antallet af årlige eksacerbationer, som er 0,19 til fordel for dupilumab. Forskellen i andelen af patienter, som ikke oplever eksacerbationer i løbet af et år *kan ikke kategoriseres*, og er 10,6 % procentpoint til fordel for mepolizumab. Forskellen er ikke klinisk relevant eller statistisk signifikant.

Baseret på de relative effektforskelle kan værdien af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. antal årlige eksacerbationer og for andelen, der ikke oplever eksacerbationer i løbet af et år. Det skyldes usikkerhed om forskellene, hvilket betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end mepolizumab. Forskellene er ikke statistisk signifikante og heller ikke klinisk relevante.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab har *ingen dokumenteret merværdi* vedr. eksacerbationsrate (lav evidenskvalitet). Fagudvalget vægter, at forskellen på den absolutte skala for årlig eksacerbationsrate er marginal, og at ingen øvrige forskelle er klinisk relevante. For alle de foreløbige værdier, som ikke kan kategoriseres, vurderer fagudvalget, at der ikke er grund til at tro, at dupilumab hverken er dårligere eller bedre end mepolizumab.

Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid (kritisk)

Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid er undersøgt ved gennemsnitlig reduktion i daglig dosis, andel der bliver helt fri for vedligeholdelsesbehandling med peroral kortikosteroid og andel af patienter, som opnår 50 % reduktion i peroral kortikosteroid.

Datagrundlaget er ét studie på dupilumab (VENTURE) og ét studie på mepolizumab (SIRIUS).

Der er ikke leveret en analyse på den gennemsnitlige reduktion i daglig dosis, da mepolizumabstudier ikke opgiver denne analyse. Denne kan derfor *ikke kategoriseres*.

Baseret på de relative og absolutte effektforskelle for andel af patienter, der bliver helt fri for vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid og andel af patienter, som opnår 50 % reduktion i peroral kortikosteroid, kan værdien af dupilumab *ikke kategoriseres*. Det skyldes usikkerhed om forskellen, hvilket betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end mepolizumab. Forskellene er ikke statistisk signifikante og punktestimaterne er tæt på nul (0,5-1,4 %-point til fordel for dupilumab).

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab *ikke kan kategoriseres* vedr. peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid (lav evidenskvalitet). De observerede forskelle er hverken statistisk signifikante eller klinisk relevante, og punktestimaterne ligger tæt op ad ingen forskel, både på de relative og absolutte skalaer. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grund til at tro, at der er forskel på de to lægemidler for dette effektmål.

Lungefunktion FEV₁ (vigtigt)

Lungefunktion er undersøgt ved den gennemsnitlige ændring og andel, der opnår forbedring på 200 ml.

Datagrundlaget er 3 studier på dupilumab (DRI12544, QUEST og VENTURE) og 4 studier på mepolizumab, (DREAM, MENSA, SIRIUS og MUSCA).

Der er ikke leveret en analyse på andel, der opnår forbedring på 200 ml, da mepolizumabstudier ikke opgiver denne analyse. Denne kan derfor *ikke kategoriseres*.

Ansøger har leveret 3 analyser A: 24 uger, B: 52 uger og C: 24 uger (OCS-afhængig svær astma).

Baseret på den absolutte effektforskel har dupilumab foreløbig *ingen dokumenteret merværdi* vedr. lungefunktion i analyse A og B. Dupilumab giver en statistisk signifikant forbedring i lungefunktion, men effekten er ikke klinisk relevant. Punktestimaterne ligger mellem 100-189 ml til fordel for dupilumab.

For C kan forskellen *ikke kategoriseres*, hvilket skyldes usikkerhed om forskellen, og det betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end mepolizumab. Punktestimatet tilsiger 106 ml forbedring til fordel for dupilumab, og forskellen er ikke statistisk signifikant.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab har *ingen dokumenteret merværdi* vedr. lungefunktion (moderat evidenskvalitet). Fagudvalget lægger vægt på, at der ingen dokumenteret merværdi er i QUEST, som er det største studie med længst mulig opfølgningstid. I VENTURE er forskellen ikke klinisk relevant og ej heller statistisk relevant, hvilket bakker op om kategorien *ingen dokumenteret merværdi*.

Astmakontrol (vigtigt)

Astmakontrol er undersøgt ved den gennemsnitlige ændring i ACQ-score.

Datagrundlaget er 3 studier på dupilumab (DRI12544, QUEST og VENTURE) og 4 studier på mepolizumab (DREAM, MENSA, SIRIUS og MUSCA).

Ansøger har leveret to analyser A: 24 uger og C: 24 uger (OCS-afhængig svær astma).

Baseret på den absolutte effektforskel har dupilumab foreløbig *ingen dokumenteret merværdi* vedr. astmakontrol i analyse A. Forskellen er ikke klinisk relevant og heller ikke statistisk signifikant. For C kan forskellen *ikke kategoriseres*, hvilket skyldes usikkerhed om forskellen, og det betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end mepolizumab. Forskellen er ikke statistisk signifikant.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab har *ingen dokumenteret merværdi* vedr. astmakontrol (moderat evidens kvalitet). Fagudvalget lægger vægt på, at der *ingen dokumenteret merværdi* er i den ene analyse, mens der heller ikke er klinisk relevant forskel og ej heller statistisk signifikant forskel i den anden analyse, hvilket bakker op om kategorien *ingen dokumenteret merværdi*.

Livskvalitet (vigtigt)

Livskvalitet er undersøgt ved den gennemsnitlige ændring i AQLQ.

Datagrundlaget er 3 studier på dupilumab (DRI12544, QUEST og VENTURE) og 4 studier på mepolizumab (DREAM, MENSA, SIRIUS og MUSCA).

Ansøger har leveret to analyser A: 24 uger og C: 24 uger (OCS-afhængig svær astma).

Baseret på den absolutte effektforskel har dupilumab foreløbig *ingen dokumenteret merværdi* vedr. livskvalitet i analyse A og C. Forskellene er hverken klinisk relevante eller statistisk signifikante.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab har *ingen dokumenteret merværdi* vedr. livskvalitet (moderat evidens kvalitet).

Serious adverse events (vigtigt)

SAE's er opgjort som:

- Andel der får en eller flere SAE's
 - Ansøger har leveret 3 analyser A: 24 uger, B: 52 uger og C: 24 uger patienter med behov for daglig OCS.
- Specifikke undertyper af SAE's, herunder anafylaksi
 - Ansøger har angivet forekomsten af anafylaksi, som for dupilumab er meget sjælden (< 1/10.000), og for omalizumab er sjælden (< 1/1.000). Da forskellen ikke er opgjort, kan værdien af dupilumab *ikke kategoriseres* foreløbig vedr. forekomsten af anafylaksi.

Datagrundlaget er 3 studier på dupilumab (DRI12544, QUEST og VENTURE) og 4 studier på mepolizumab, (DREAM, MENSA, SIRIUS og MUSCA).

Baseret på de absolutte effektforskelle kan dupilumab foreløbig *ikke kategoriseres* vedr. SAE's. Det skyldes usikkerhed om forskellen, hvilket betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end mepolizumab. Forskellen i andelen af patienter, som oplever SAE's, er mellem 2-25 %-point til fordel for mepolizumab i de 3 analyser. Forskellene er ikke statistisk signifikante i A og B, men i C er der statistisk signifikant forskel.

Baseret på de relative effektforskelle kan værdien af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. SAE's for A og B. Det skyldes usikkerhed om forskellen, hvilket betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end mepolizumab. Forskellen er ikke statistisk signifikant.

I analyse C er den relative risiko 19,5 til fordel for mepolizumab, og dupilumab har derfor en *negativ merværdi*. Denne forskel er drevet af en lav eventrate (1/69) i mepolizumabarmen i SIRIUS-studiet. I dupilumabstudier er der ikke en højere SAE-rate sammenlignet med placebo.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab *ikke kan kategoriseres* vedr. SAE's (moderat evidens kvalitet). I de to største studier er forskellene hverken statistisk signifikante eller klinisk relevante, og fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grund til at tro, at der er forskel på de to lægemidler vedr. SAE's. Fagudvalget tillægger ikke den negative merværdi i den ene analyse betydning, idet dupilumab i egne studier sammenlignet med placebo ikke har vist sig at være relateret til en øget forekomst af SAE's. Fagudvalget vurderer, at den observerede forskel sandsynligt kan skyldes tilfældigheder, når der er meget få events i en

lille sample size. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grund til at tro, at der er forskel på de to lægemidler vedr. SAE's.

Bivirkninger – kvalitativ vurdering

Fagudvalget vurderer, at både dupilumab og mepolizumab generelt er veltolererede behandlinger med få bivirkninger. Anafylaktisk chok er yderst sjælden rapporteret. Injektionsreaktioner forekommer ved alle de biologiske lægemidler, der administreres ved injektion og kan være generende for patienterne. Da dupilumab gives hyppigere end de øvrige lægemidler, vil det potentielt være til større gene for patienterne. Fagudvalget vurderer, at dette er et mindre problem, som ikke bør have betydning for behandlingsvalg.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er øget forekomst af svær conjunctivitis (øjenbetændelse) ved behandling med dupilumab til svær astma, hvilket er set ved behandling med dupilumab 300 mg til atopisk eksem [42]. Derfor bør der være opmærksomhed på denne bivirkning hos patienter med svær astma, som samtidig har atopisk eksem.

Frafald af patienter i studier (vigtigt)

Frafald er undersøgt ved andel af patienter der falder fra i studier.

Datagrundlaget er 3 studier på dupilumab (DRI12544, QUEST og VENTURE) og 4 studier på mepolizumab (DREAM, MENSA, SIRIUS og MUSCA).

Ansøger har leveret 3 analyser A: 24 uger, B: 52 uger og C: 24 uger (OCS-afhængig svær astma).

Baseret på de absolutte effektforskelle kan dupilumab foreløbig ikke kategoriseres vedr. frafald af patienter i studier. Det skyldes usikkerhed om forskellen, hvilket betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end mepolizumab. Forskellen i andelen af patienter, som frafalder, er mellem -1,8-1,2 %-point i de tre analyser, hvilket betyder, at punktestimatet ligger tæt på 0, som er ingen forskel. Forskellene er ikke klinisk relevante eller statistisk signifikante i alle 3 analyser.

Baseret på de relative effektforskelle kan værdien af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. frafald af patienter i studier. Det skyldes usikkerhed om forskellen, hvilket betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end mepolizumab. Forskellen er ikke statistisk signifikant.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab *ikke kan kategoriseres* vedr. frafald af patienter i studier (moderat evidens kvalitet). Forskellene i alle analyser er hverken statistisk signifikante eller klinisk relevante, og punktestimaterne ligger tæt op ad 0, dvs. ingen forskel. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grund til at tro, at der er forskel på de to lægemidler vedr. frafald af patienter i studier.

Sygefravær (vigtigt)

Der er ikke lavet en sammenlignende analyse for sygefravær, da dette effektmål kun er rapporteret i dupilumabstudierne. Effektmålet kan derfor *ikke kategoriseres*.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 3.

Fagudvalget vurderer, at evidensen er indirekte i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling i dupilumabstudierne, som ikke er direkte overførbare til danske forhold. Dette skyldes især inklusion af patienter med moderat sygdom og den manglende systematiske udredning i alle studier, hvilket ikke afspejler dansk standard. Derfor er der nedgraderet ét niveau for indirekthed for alle effektmål.

9.1.4 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi, klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili giver **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med mepolizumab. Det betyder, at der ikke er påvist en merværdi af dupilumab i forhold til mepolizumab. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.

Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Fagudvalget lægger vægt på, at der *ingen dokumenteret merværdi* er for eksacerbationsraten, som er et kritisk effektmål. For det andet kritiske effektmål, som er peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid, kan effekten af dupilumab vs. mepolizumab *ikke kategoriseres* grundet usikkerheden om forskellen. De observerede forskelle er dog hverken statistisk signifikante eller klinisk relevante, og punktestimaterne ligger tæt op ad ingen forskel både på de relative og absolutte skalaer. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grund til at tro, at der er forskel på de to lægemidler vedr. peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroider.

For de vigtige effektmål lungefunktion, astmakontrol og livskvalitet er der ligeledes *ingen dokumenteret merværdi*, hvilket underbygger konklusionen på de kritiske effektmål.

For de vigtige effektmål SAE's, frafald af patienter i studier og sygefravær kan effekten *ikke kategoriseres* pga. usikkerhed omkring effektforskellene eller manglende data. Fagudvalget vurderer ikke, at dette påvirker kategoriseringen hverken i negativ eller positiv retning for klinisk spørgsmål 1.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi tilbyder dupilumab sammenlignet med omalizumab ved behandling af patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved allergi og samtidig eosinofili eller karakteriseret ved allergi og samtidig forhøjet FeNO?

Fagudvalget vurderer, at til patienter med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved allergi + eosinofili eller allergi + forhøjet FeNO giver dupilumab **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med omalizumab. Det betyder, at der ikke er påvist en merværdi af dupilumab i forhold til omalizumab. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Af Tabel 4 fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af en samlede evidens. Desuden fremgår de absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Table 4: Kategorier og resultater for klinisk spørgsmål 2, dupilumab vs. omalizumab til svær astma karakteriseret ved allergi + eosinofili eller allergi + forhøjet FeNO

Effektmål (gruppe)	Måleenhed (justeret MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Eksacerbationsrate (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig reduktion i årlig antal eksacerbationer (minimum reduceret med 0,5 årlig eksacerbation)	Kritisk	-0,107 [-0,268; 0,114]	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,845 [0,612; 1,165]	Kan ikke kategoriseres*	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel af patienter som opnår 0 årlige eksacerbationer (5 procentpoint)		2,6 % [-5,6; 12,2]	Kan ikke kategoriseres*	RR 1,046 [0,902; 1,214]	Kan ikke kategoriseres*	
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid (Alvorlige symptomer)	-	Kritisk	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Lungefunktion FEV ₁ (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig ændring i lungefunktion (100 ml for voksne)	Vigtig	96 ml [11; 182]	Ingen dokumenteret merværdi	Ikke relevant	Ikke relevant	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel af patienter der opnår en forbedring på 200 ml (7,5 procentpoint)		Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	Ingen analyse	Kan ikke kategoriseres	
Astmakontrol (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig ændring i astmakontrol målt ved Asthma Control Questionnaire (ACQ) (0,25)	Vigtig	-0,111 [-0,417; 0,195]	Ingen dokumenteret merværdi	Ikke relevant	Ikke relevant	Ingen dokumenteret merværdi
Livskvalitet (Livskvalitet)	Gennemsnitlig ændring i livskvalitet, målt ved Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (0,25)	Vigtig	-0,077 [-0,304; 0,151]	Kan ikke kategoriseres*	Ikke relevant	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres
Serious adverse events (SAE's) (Alvorlige symptomer)	Den samlede forekomst (antal) af SAE's (2,5 procentpoint)	Vigtig	Studievarighed 20-32 uger: 3 procentpoint [-1,8; 14,9] Studievarighed 48-52 uger: 0,2 procentpoint [-2,7; 5,3]	Kan ikke kategoriseres*	Studievarighed 20-32 uger: RR 1,610 [0,641; 4,048] Studievarighed 48-52 uger: RR 1,036 [0,596; 1,802]	Kan ikke kategoriseres*	Kan ikke kategoriseres

	Specifikke undertyper af SAE's, herunder anafylaksi. (ingen)		Ikke rapporteret	Kan ikke kategoriseres	Ikke rapporteret	Kan ikke kategoriseres	
Frafald af patienter i studier (Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger)	Andel af patienter som er frafaldet ved studiets afslutning (5 procentpoint)	Vigtig	Studievarighed 20-32 uger: -0,5 procentpoint [-6,2; 12,5] Studievarighed 48-52 uger: 4,3 procentpoint [-2,0; 13,7]	Kan ikke kategoriseres*	Studievarighed 20-32 uger: RR 0,948 [0,413;2,180] Studievarighed 48-52 uger: RR 1,206 [0,859; 1,988]	Kan ikke kategoriseres*	Kan ikke kategoriseres
Sygefravær (Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger)	Gennemsnitligt antal sygedage pr. år (2,5 dage per år)	Vigtig	Ikke rapporteret	Kan ikke kategoriseres	Ikke relevant	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Ingen dokumenteret merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

* De rapporterede forskelle mellem dupilumab og omalizumab er behæftet med en usikkerhed, som betyder, at de ikke passer i de prædefinerede kategorier for vurdering af merværdi.

9.2.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 har ansøger anvendt data fra ét studie for dupilumab (QUEST) og 16 studier for omalizumab (se Tabel 2 i afsnit 7).

Karakteristika

Studiekarakteristika og baselinekarakteristika er beskrevet i bilag 1 og 2.

Der er væsentlige forskelle mellem subgruppen med allergi fra dupilumab studiet (QUEST) og populationerne i omalizumabstudierne i forhold til nogle af inklusionskriterierne og baseline karakteristika:

- Antallet af eksacerbationer inden for et år var ca. 2 i dupilumabstudiet og i nogle af omalizumabstudierne. De fleste af omalizumabstudierne angav imidlertid ikke antallet af tidligere eksacerbationer, og i andre var antallet højere end 2: 4-4,7 (Chanez 2010), 2,7-3,3 (OCS subgruppen i Bousquet 2011).
- Hvor FEV₁ var angivet i omalizumabstudierne, var lungefunktionen bedre (FEV₁ på 2,3-2,8 L) sammenlignet med subgruppen med allergi i dupilumabstudiet (FEV₁ på 1,8 L).
- I dupilumabstudiet var medium-højdosering ICS et inklusionskriterie. I de fleste af omalizumabstudierne var højdosering ICS et inklusionskriterie, men ikke rapporteret i alle studierne.
- Brug af OCS var ikke rapporteret i dupilumabstudiet og var enten ikke tilladt eller blev ikke anvendt blandt 7-80 % af patienterne i omalizumabstudierne.
- I dupilumabstudiet var brug af LABA eller anden 2nd controller et inklusionskriterie, mens det var tilladt i nogle af omalizumabstudierne og ikke i andre.
- I protokollen blev allergi defineret som påvist sensibilisering for et periannal allergen ved hudpricktest og/eller måling af forhøjet specifik IgE antistof (> 0,35 kU/L) og symptomer for relevant allergenpåvirkning. Ingen af studierne rapporterede sidstnævnte; dvs. kongruens mellem relevant sensibilisering og symptomer ved eksposition for allergenet. I dupilumabstudiet angav over 90 % af populationen selvrapporteret vedvarende allergisk/atopisk lidelse. Det gennemsnitlige IgE-niveau var lidt højere i subgruppen med allergi fra dupilumabstudiet (304-337 IU/mL) end i de fleste omalizumabstudier (167-281 IU/mL i alle studier undtaget Mukherjee 2019).

Fagudvalget vurderer, at disse forskelle gør de indirekte sammenligninger mindre robuste. Det er ikke entydigt, om disse forskelle studierne imellem vil føre til, at man evt. ville kunne komme til at overestimere eller underestimere en eventuel effekt af det ene lægemiddel overfor det andet.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Datagrundlaget er, med mindre andet er angivet: ét studie (QUEST) med 1 års opfølgningstid for dupilumab og tre studier med 1 års opfølgningstid (Busse 2001, Soler 2001 og Ayres 2004) samt ét studie med 48 ugers opfølgningstid (Hanania 2011) for omalizumab.

Eksacerbationsrate (kritisk)

Eksacerbationsrate er opgjort som:

- Reduktion i årligt antal eksacerbationer.
- Andel der opnår 0 årlige eksacerbationer. Datagrundlaget for omalizumab er to studier (Ayres 2004 og Hanania 2011) med 48-52 ugers opfølgningstid.

Baseret på de absolutte effektforskelle har dupilumab foreløbig *ingen dokumenteret merværdi* vedr. eksacerbationsrate. Forskellen i antallet af årlige eksacerbationer er 0, til fordel for dupilumab og dermed ikke klinisk relevant. Forskellen i andelen af patienter, som ikke oplever eksacerbationer i løbet af et år, *kan ikke kategoriseres* på grund af usikkerheden på forskellen. Forskellen er 2,6 procentpoint til fordel for dupilumab. Denne forskel er ikke klinisk relevant og ej heller statistisk signifikant.

Baseret på de relative effektforskelle kan den foreløbige værdi af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. eksacerbationsrate. Det skyldes usikkerhed om forskellen, hvilket betyder, at effekten af dupilumab kan være både bedre og dårligere end omalizumab.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab har *ingen dokumenteret merværdi* vedr. eksacerbationsrate (lav evidens kvalitet). Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte forskel i antal årlige eksacerbationer er marginal, og at ingen øvrige forskelle er kliniske relevante. Selvom der er usikkerhed omkring øvrige forskelle, der ikke kan kategoriseres, vurderer fagudvalget, at der ikke er grund til at tro, at dupilumab hverken er dårligere eller bedre end omalizumab vedr. eksacerbationsrate.

Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid (kritisk)

Der er ikke rapporteret data for dette effektmål, som var vurderet at være kritisk. Derfor kan den foreløbige værdi af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid.

Lungefunktion FEV₁ (vigtigt)

Lungefunktion er opgjort som:

- Absolut forskel i gennemsnitlig ændring i FEV₁.
- Fagudvalget havde i protokollen også efterspurgt forskelle i andelen af patienter, der opnår en forbedring i lungefunktion på 200 ml. Det var ikke muligt for ansøger at angive dette, idet data for dette effektmål kun er rapporteret i dupilumabstudierne. Derfor kan værdien ikke kategoriseres for andelen af patienter, der opnår en forbedring på 200 ml.

Baseret på den absolutte effektforskel har dupilumab foreløbig *ingen dokumenteret merværdi* vedr. lungefunktion. Forskellen i gennemsnitlig ændring i FEV₁ er 96 ml (til fordel for dupilumab) og er dermed ikke klinisk relevant.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af dupilumab har *ingen dokumenteret merværdi* vedr. lungefunktion (meget lav evidens kvalitet). Den observerede forskel er statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant.

Astmakontrol (vigtigt)

Astmakontrol er opgjort som en absolut forskel i den gennemsnitlige ændring, målt ved spørgeskemaet ACQ (Asthma Control Questionnaire). Datagrundlaget for omalizumab er ét studie (Li 2016) med 24 ugers opfølgningstid.

Baseret på den absolutte effektforskel har dupilumab foreløbig *ingen dokumenteret merværdi* vedr. astmakontrol. Forskellen i den gennemsnitlige ændring af ACQ-score er 0,1 og er ikke klinisk relevant.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at dupilumab har *ingen dokumenteret merværdi* vedr. astmakontrol (meget lav evidens kvalitet).

Livskvalitet (vigtigt)

Astmakontrol er opgjort som en absolut forskel i den gennemsnitlige ændring, målt ved spørgeskemaet Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Datagrundlaget for omalizumab er to studier (Li 2016 og Vignola 2004) med henholdsvis 24 og 28 ugers opfølgningstid.

Baseret på den absolutte effektforskel kan den foreløbige værdi af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. livskvalitet, på grund af usikkerhed omkring effekten. Forskellen i den gennemsnitlige ændring af AQLQ-score er 0,08 og dermed tæt på 0 og ikke klinisk relevant, ej heller statistisk signifikant.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af dupilumab *ikke kan kategoriseres* vedr. livskvalitet (lav evidenskvalitet). Forskellen er hverken statistisk signifikant eller klinisk relevant. Selvom der er usikkerhed omkring effekten, vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at tro, at dupilumab hverken er dårligere eller bedre end omalizumab vedr. livskvalitet.

Serious adverse events (SAE's) (vigtigt)

Serious adverse events er opgjort som:

- Den samlede forekomst af SAE's ved 20-32 uger. Datagrundlaget for dupilumab er ét studie (DRI12544) og for omalizumab 7 studier (Holgate 2004, Vignola 2004, Humbert 2005, Bousquet 2011, Chanez 2010, Busse 2013 og Li 2016).
- Den samlede forekomst af SAE's ved 48-52 uger. Datagrundlaget for dupilumab er ét studie (QUEST) og for omalizumab 3 studier (Busse 2001, Soler 2001 og Hanania 2011).
- Fagudvalget havde i protokollen også efterspurgt specifikke undertyper af SAE's, herunder anafylaksi. Ansøger har angivet forekomsten af anafylaksi, som for dupilumab er meget sjælden ($< 1/10.000$) og for omalizumab er sjælden ($< 1/1.000$). Da forskellen ikke er opgjort, kan den foreløbige værdi af dupilumab ikke kategoriseres foreløbig vedr. forekomsten af anafylaksi.

Baseret på den absolutte effektforskel kan den foreløbige værdi af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. den samlede forekomst af SAE's. Der er 3 procentpoints forskel efter studievarighed på 20-32 uger og 0,2 procentpoints forskel efter 48-52 uger. På grund af usikkerheden omkring effektforskellene kan værdien ikke kategoriseres.

Baseret på den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. den samlede forekomst af SAE's på grund af usikkerheden på forskellen for alle studievarigheder.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af dupilumab *ikke kan kategoriseres* vedr. SAE's (lav evidenskvalitet), idet usikkerheden på forskellen er for stor til at vurdere, om der reelt er en forskel. Forskellene i alle analyser er hverken statistisk signifikante eller klinisk relevante, og punkttestimaterne ligger tæt op ad 0, dvs. ingen forskel. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grund til at tro, at der er forskel på de to lægemidler vedr. SAE's.

Bivirkninger – narrativ vurdering

Fagudvalget vurderer, at både dupilumab og omalizumab generelt er veltolererede behandlinger med få bivirkninger. Anafylaktisk chok er yderst sjælden rapporteret. Injektionsreaktioner forekommer ved alle de biologiske lægemidler, der administreres ved injektion og kan være generende for patienterne. Da dupilumab gives hyppigere end de øvrige lægemidler, vil det potentielt være til større gene for patienterne; der er dog en andel af omalizumabpatienter, der får injektioner hver 2. uge ligesom dupilumab. Fagudvalget vurderer, at dette er et mindre problem, som ikke bør have betydning for behandlingsvalg.

Frafald af patienter i studier (vigtigt)

Frafald af patienter i studier er opgjort som:

- Andelen af patienter som er frafaldet ved 20-32 uger. Datagrundlaget for dupilumab er ét studie (DRI12544) og for omalizumab 7 studier (Holgate 2004, Vignola 2004, Humbert 2005, Bardelas 2012, Busse 2013, Li 2016 og Mukherjee 2019).
- Andelen af patienter som er frafaldet ved 48-52 uger. Datagrundlaget for dupilumab er ét studie (QUEST) og for omalizumab 3 studier (Busse 2001, Soler 2001 og Hanania 2011).

Baseret på den absolutte effektforskel kan værdien af dupilumab *ikke kategoriseres* foreløbig vedr. frafald af patienter i studiet. Der er 0,5 procentpoints forskel efter studievarighed på 20-32 uger og 4,3 procentpoints forskel efter 48-52 uger. På grund af usikkerheden omkring effektforskellene kan værdien ikke kategoriseres.

Baseret på den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af dupilumab *ikke kategoriseres* vedr. frafald af patienter i studiet på grund af usikkerheden på forskellen for alle studievarigheder.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af dupilumab *ikke kan kategoriseres* vedr. frafald af patienter i studiet (meget lav evidens kvalitet). Forskellene i alle analyser er hverken statistisk signifikante eller klinisk relevante. Fagudvalget vurderer derfor, at der ikke er grund til at tro, at der er forskel på de to lægemidler vedr. SAE's.

Sygefravær (vigtigt)

Sygefravær er rapporteret forskelligt i studierne, og derfor har ansøger ikke angivet forskelle. For dupilumab viser data fra ét studie (QUEST) en årlig rate på 0,613 sygedage pr. år vs. 2,238 i placebogruppen. For omalizumab viser data fra ét studie (Niven 2008) en median i antal af sygedage på 15,5 vs. 46 i placebogruppen. Fagudvalget vurderer, at disse data ikke kan sammenlignes, da der ikke er opgjort et gennemsnit i omalizumabstudierne. Effektmålet kan derfor *ikke kategoriseres*.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 3.

Fagudvalget vurderer, at evidensen er indirekte i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling, som ikke er direkte overførbart til danske forhold. Dette skyldes især inklusion af patienter med moderat sygdom og den manglende systematiske udredning i alle studier, hvilket ikke afspejler dansk standard. Der er især en mangelfuld beskrivelse af udredning i de ældre omalizumabstudier. Desuden er analyserne indirekte sammenligninger af studier, hvor fagudvalget vurderer at der er væsentlige forskelle på studiekaraktistika, hvilket yderligere bidrager til indirekte evidens.

9.2.4 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi, klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at til patienter med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved allergi + eosinofili eller allergi + forhøjet FeNO giver dupilumab *ingen dokumenteret merværdi* sammenlignet med omalizumab. Det betyder, at der ikke er påvist en merværdi af dupilumab i forhold til omalizumab. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger vægt på, at der for det kritiske effektmål eksacerbationsrate ikke er påvist en klinisk relevant forskel i effekten af dupilumab og omalizumab (*ingen dokumenteret merværdi*). For de vigtige effektmål lungefunktion og astmakontrol er der ligeledes ingen dokumenteret merværdi, hvilket underbygger resultatet på eksacerbationsraten.

Analyserne for de øvrige effektmålene giver resultater, som hverken er klinisk relevante eller statistisk signifikante. De er dog forbundet med en usikkerhed, som gør, at de ikke kan placeres i Medicinrådets kategorier for merværdi, hvilket betyder, at de ikke kan kategoriseres. På trods af denne usikkerhed om forskellene vurderer fagudvalget, at der formentlig ikke er forskel i effekten. Fagudvalget vurderer derfor, at det ikke påvirker kategoriseringen hverken i negativ eller positiv retning. Der var ikke mulighed for at lave sammenlignende analyser for peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid. Da perorale steroider gives for at undgå eksacerbationer og bevare astmakontrol, finder fagudvalget ikke anledning til, at den manglende analyse for dette effektmål skal rykke ved kategoriseringen.

9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi tilbyder dupilumab sammenlignet med placebo ved behandling af patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og uden samtidig allergi?

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til patienter med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og uden samtidig allergi **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med placebo.

Studier på dupilumab vs. placebo viser klinisk relevante effekter på eksacerbationsrate, peroral vedligeholdelsesbehandling med OCS og lungefunktion på tværs af forskellige subpopulationer af svær astma med type 2-inflammation, herunder også den samlede subpopulation med forhøjet FeNO uanset eosinofili- og allergistatus. Der er et betragteligt overlap mellem de forskellige subpopulationer. Der er generelt forholdsvis få og tolerable bivirkninger forbundet med anvendelse af dupilumab.

9.3.1 Gennemgang af studier

Populationen for dette kliniske spørgsmål var defineret som patienter med forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og allergi. Det er ikke lykkedes ansøger at finde litteratur for populationen, som udgøres af klinisk spørgsmål 3. Derfor har ansøger indsendt data for dupilumab sammenlignet med placebo for patienter med eleveret baseline FeNO ≥ 25 bpp, uanset eosinofile granulocytter og allergistatus (QUEST og VENTURE). I QUEST-studiet opfylder 49 ud af 1.902 patienter (~ 2,5 %) kriteriet for at indgå i populationen i spørgsmål 3. Ansøger har indsendt data for populationen med forhøjet FeNO svarende til omkring 24 % af populationen i QUEST-studiet. Antallet af patienter, som opfylder den forespurgte population, er ikke opgjort i DRI12544 og VENTURE.

Ansøger har for hvert effektmål foretaget tre analyser:

- A: analyser baseret på DRI12455 med studievarighed 24 uger. Analysen er foretaget på ITT-populationen. Denne analyse er kun lavet for effektmål relateret til "safety".
- B: analyser baseret på QUEST-studiet med studievarighed på 52 uger. Analysen er foretaget på subgruppen af patienter med forhøjet FeNO, hvor dette er muligt.
- C: analyser baseret på VENTURE-studiet med studievarighed på 24 uger (OCS-afhængig astma). Analysen er foretaget på subgruppen af patienter med forhøjet FeNO, hvor dette er muligt.

Karakteristika

Studiekarakteristika og baselinekarakteristika er beskrevet i bilag 1 og 2.

En del af patienterne, ~50 % i dupilumabstudierne, DRI12544 og QUEST, får ikke den danske definerede standardbehandling for svær astma, da inklusionskriteriet i disse studier er moderat dosis ICS plus 2nd controller. Herudover er kravet minimum 1 årlig eksacerbation, mens det er 2 i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at dupilumabstudierne ikke helt svarer til svær astma i dansk klinisk praksis. Det er ikke entydigt, om disse forhold kan føre til generel over- eller underestimering af en evt. effekt. Fagudvalget finder ikke grund til at bemærke andet ved studie- og baselinekarakteristik.

9.3.2 Resultater og vurdering

Fagudvalget vurderer, at det indsendte data på den samlede gruppe af patienter med forhøjet FeNO eller ITT-populationen ikke stemmer tilstrækkelig overens med det efterspurgte data for klinisk spørgsmål 3 i protokollen. For størstedelen af patienter i det indsendte data vil placebo ikke være den rette komparator.

Fagudvalget mener ikke, at datagrundlaget er tilstrækkeligt til at lave en evidensbaseret og dermed præcis kategorisering af dupilumab til patienter med svær astma med forhøjet FeNO uden eosinofili og uden allergi. Fagudvalget vurderer, at man ikke kan vide, om det er grupperne, der også har allergi eller eosinofili, der driver effekten, som observeres i den samlede gruppe af patienter med forhøjet FeNO.

På baggrund af det utilstrækkelige datagrundlag er det ikke muligt at kategorisere de enkelte effektmål i resultatafsnittet.

Af Tabel 5 fremgår en opgørelse og beskrivelse af resultaterne indsendt af ansøger.

Table 5: Resultater for dupilumab vs. placebo til svær astma karakteriseret ved forhøjet FeNO

Effektmål (Gruppe)	Måleenhed (Justeret MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal [95 % CI]	Forskel i relative tal [95 % CI]
Eksacerbationsrate (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig reduktion i årlig antal eksacerbationer (minimum reduceret med 0,5 årlig eksacerbation)	Kritisk	B: -0,65 [-0,750; -0,500]	B: 0,35 [0,25; 0,50]
	Andel af patienter som opnår 0 årlige eksacerbationer (5 procentpoint)		B: 20,75 % [11,74; 29,76]	B: 1,37 [1,179; 1,590]
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis (10 %, dog min. 1,25 mg prednisolon ækvivalent)	Kritisk	34,75 % [18,66; 54,05]	Ikke relevant
	Andel af patienter som bliver helt fri for vedligeholdelsesbehandling med peroral kortikosteroid (2,5 procentpoint)		23,46 % [10,54; 36,37]	1,810 [1,276; 2,566]
	Andel af patienter som opnår ≥ 50 % reduktion af peroral kortikosteroid (5 procentpoint)		26,34 % [14,10; 38,58]	1,494 [1,220; 1,830]
Lungefunktion FEV ₁ (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig ændring i lungefunktion (100 ml for voksne)	Vigtig	B: 300 ml [220; 390] C: 250 [40; 450]	Ikke relevant
	Andelen af patienter der opnår en forbedring på 200 ml (voksne) (7,5 procentpoint)		B: 23,78 [13,10; 34,45] C: 19,19 [0,83; 37,56]	B: 1,556 [1,244; 1,947] C: 1,528 [1,001; 2,333]
Astmakontrol (Alvorlige symptomer)	Gennemsnitlig ændring i astmakontrol, målt ved Asthma Control Questionnaire (ACQ) (0,25)	Vigtig	B: -0,39 [-0,53; -0,25] C: -0,47 [-0,76; -0,18]	Ikke relevant
Livskvalitet (Livskvalitet)	Gennemsnitlig ændring i livskvalitet, målt ved Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (0,25)	Vigtig	B: 0,29 [0,15; 0,44] C: 0,35 [0,073; 0,627]	Ikke relevant
Serious adverse events (SAE's) (Alvorlige symptomer)	Den samlede forekomst (antal) af SAE's (2,5 procentpoint)	Vigtig	A: 1,06 [-4,36; 6,48] B: -0,54 % [-4,24; 3,16] C: 3,13 % [-3,85; 10,11]	A: 1,19 [0,50; 2,84] B: 0,935 [0,593; 1,475] C: 1,558 [0,575; 4,223]
	Specifikke undertyper af SAE's, herunder anafylaksi (ingen)		-	-
Frafald af patienter i studier (Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger)	Andel af patienter som er frafaldet ved studiets afslutning (5 procentpoint)	Vigtig	A: -0,16 [-6,07; 5,57] B: -0,89 % [-5,23; 3,44] C: -2,73 % [-7,54; 2,07]	A: 0,98 [0,45; 2,15] B: 0,925 [0,638; 1,341] C: 0,416 [0,082; 2,094]
Sygefravær (Ikkealvorlige symptomer og bivirkninger)	Gennemsnitligt antal sygedage pr. år (2,5 dage per år)	Vigtig	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret

MKRF: mindste klinisk relevante forskel

A: analyser baseret på DRII2544-studiet med studievarighed på 24 uger. Studiet er kun anvendt til SAE's og frafald af patienter og analyserne er baseret på ITT-populationen. B: analyser baseret på QUEST-studiet med studievarighed på 52 uger. Analysen er foretaget på subgruppen af patienter med ukontrolleret astma + forhøjet FeNO. Dog baseret på ITT-populationen i QUEST for effektmålene: astmakontrol, livskvalitet, serious adverse events, frafald af patienter i studier. C: analyser baseret på VENTURE-studiet med studievarighed på 24 uger. Analysen er foretaget på subgruppen af patienter med OCS-afhængig astma + forhøjet FeNO. Dog baseret på ITT-populationen i VENTURE for effektmålene: astmakontrol, livskvalitet, serious adverse events, frafald af patienter i studier.

Effekt

I de af ansøger indsendte analyser af subgruppen med forhøjet FeNO uanset eosinofile granulocytter og allergistatus viser dupilumab en klinisk relevant effekt over placebo for eksacerbationsraten, reduktion i daglig OCS og lungefunktion (Tabel 5).

For astmakontrol, livskvalitet og SAE's, frafald er resultaterne kun opgjort for ITT-populationen, dvs. populationen inkluderer også patienter, som ikke har forhøjet FeNO. For disse effektmål kan der i ITT-populationen ikke påvises en klinisk relevant effekt for dupilumab overfor placebo. For astmakontrol og livskvalitet ses en statistisk forskel til fordel for dupilumab, mens der ikke ses nogle forskelle i SAE's og frafald. Sygefravær er ikke rapporteret (Tabel 5).

Bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at dupilumab er et veltolereret lægemiddel med få og håndterbare bivirkninger. Anafylaktisk chok er yderst sjælden rapporteret. Injektionsreaktioner forekommer ved alle biologiske lægemidler, der administreres ved injektion og kan være generende for patienterne.

9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes ikke for klinisk spørgsmål 3.

9.3.4 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi, klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til patienter med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og allergi *ikke kan kategoriseres*, Jf. Medicinrådets metoder (evidens kan ikke vurderes). Fagudvalget, at effekten ikke kan præciseres yderligere.

Studier på dupilumab vs. placebo viser klinisk relevante effekter på eksacerbationsrate, peroral vedligeholdelsesbehandling med OCS og lungefunktion på tværs af forskellige subpopulationer af svær astma med type 2-inflammation, herunder også den samlede subpopulation med forhøjet FeNO uanset eosinofili- og allergistatus. Der er et betragteligt overlap mellem de forskellige subpopulationer. Der er generelt forholdsvis få og tolerable bivirkninger forbundet med anvendelse af dupilumab. Fagudvalget vurderer derfor, at dupilumab vil være et relevant behandlingsvalg til patientgruppen med svær astma og forhøjet FeNO uden allergi og eosinofili, som opfylder krav for opstart på biologisk behandling, samt at der ikke findes andre biologiske alternativer til disse patienter. Fagudvalget vurderer, at denne patientgruppe er lille og udgør ~2-5 % af de patienter, der er kandidater til biologisk behandling.

10 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at de fleste patienter er glade for muligheden for hjemmebehandling, men udtrykker samtidig at der bør være særlig opmærksomhed på, om patienten fortsat tager den øvrige astmamedicin, der er udskrevet, især inhalationsmedicin. Fagudvalget vurderer, at muligheden for hjemmebehandling ikke adskiller sig mellem dupilumab, mepolizumab og omalizumab.

Der ses forhøjet eosinofili ved behandling med dupilumab. Fagudvalget mener, at der bør være opmærksomhed på at følge patientens niveau af eosinofili efter opstart af behandling.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at:

- Dupilumab har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med mepolizumab til patienter med svær astma karakteriseret ved eosinofili. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.
- Dupilumab har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med omalizumab til patienter med svær astma karakteriseret ved allergi og samtidig eosinofili eller karakteriseret ved allergi og samtidig forhøjet FeNO. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- Værdien af dupilumab **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med placebo til patienter med forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og uden samtidig allergi. Evidensens kvalitet er ikke vurderet.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at:

- Dupilumab har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med mepolizumab til patienter med svær astma karakteriseret ved eosinofili. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.
- Dupilumab har **ingen dokumenteret merværdi** sammenlignet med omalizumab til patienter med svær astma karakteriseret ved allergi og samtidig eosinofili eller karakteriseret ved allergi og samtidig forhøjet FeNO. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- Værdien af dupilumab **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med placebo til patienter med forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og uden samtidig allergi. Evidensens kvalitet er ikke vurderet.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Nærværende vurderingsrapport for dupilumab til svær astma relaterer sig til Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma [43].

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma indeholder følgende anbefaling: ”Mepolizumab, reslizumab og benralizumab er klinisk ligeværdige, og kan ligestilles som tillægsbehandling til patienter med svær eosinofil astma. De ligestilles til 80 % af populationen.” Med den nuværende viden vurderer fagudvalget, at dupilumab er klinisk ligeværdig med benralizumab, mepolizumab og reslizumab og kan ligestilles som tillægsbehandling til patienter med svær, eosinofil astma. For dupilumab gælder de samme kriterier vedrørende opstart, monitorering, seponering og skift, som er angivet for benralizumab, mepolizumab og reslizumab i behandlingsvejledningen for biologiske lægemidler til svær astma.

Dupilumab har en virkningsmekanisme, der er rettet mod et tidligere led i den inflammatoriske proces i forhold til virkningsmekanismen for anti-IL5-lægemidler. Det kan ikke vurderes, om dupilumab kan anvendes ved manglende effekt af anti-IL5-behandling, da der ikke foreligger data for behandling med dupilumab efter behandling med anti-IL5-lægemidler.

Klinisk spørgsmål 2

I Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma er omalizumab anbefalet som tillægsbehandling til patienter med svær allergisk astma > 6 år. Med den nuværende viden vurderer fagudvalget, at dupilumab er klinisk ligeværdig med omalizumab og kan ligestilles som tillægsbehandling til patienter med svær, allergisk astma > 12 år, som opfylder indikationskriterierne for både dupilumab og omalizumab. For dupilumab gælder de samme kriterier vedrørende opstart, monitorering, seponering og skift, som er angivet for omalizumab i behandlingsvejledningen for biologiske lægemidler til svær astma.

Dupilumab har en virkningsmekanisme, der er rettet mod et tidligere led i den inflammatoriske proces i forhold til virkningsmekanismen for omalizumab. Det kan ikke vurderes, om dupilumab kan anvendes ved manglende effekt af omalizumabbehandling, da der ikke foreligger data for behandling med dupilumab efter behandling med omalizumab.

Klinisk spørgsmål 3

Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma omfatter ikke gruppen af patienter med forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og allergi.

14 Referencer

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [internet]. Global Initiative for Asthma; 2017. Tilgængelig fra: www.ginasthma.org
2. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: Diagnostik hos voksne [internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2008 [citeret 3. marts 2017]. s. 5. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/40-astma-diagnostik/file.html>
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma [internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2016 [citeret 3. marts 2017]. s. 4. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/226-akut-svaer-astma.html>
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients - Diagnosis and Management V2.0 April 2019 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2017.
6. 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.
7. EMA - European Medicines Agency. Mepolizumab - Produktresumé [internet]. London: EMA - European Medicines Agency; 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_da.pdf
8. EMA. Benralizumab - Produktresumé [internet]. EMA - European Medicines Agency; 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_da.pdf
9. EMA. Reslizumab - Produktresumé [internet]. EMA - European Medicines Agency; 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_da.pdf
10. EMA. Omalizumab - Produktresumé [internet]. EMA - European Medicines Agency; 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_da.pdf
11. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10039):31–44.
12. Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):41–49.e2.
13. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–96.
14. Corren J, Castro M, O’Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2019;
15. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of

Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–85.

16. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2012;380(9842):651–9.
17. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–207.
18. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390–400.
19. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* [internet]. 2014;371(13):1189–97.
20. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184–90.
21. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):278–84.
22. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):154–9.
23. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O’Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254–61.
24. Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1088–94.
25. Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O’Brien J, Noga O, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(1):73–8.
26. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632–8.
27. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709–17.
28. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701–8.
29. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med*. 2008;102(10):1371–8.
30. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best

available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309–16.

31. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, 1304 Study Group. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009;14(8):1156–65.
32. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of Fc ϵ RI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2010;104(11):1608–17.
33. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671–8.
34. Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2223–8.
35. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–82.
36. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma*. 2012;49(2):144–52.
37. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520–8.
38. Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM, et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma*. 2012;49(3):288–93.
39. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):485–6.e11.
40. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):319–28.
41. Mukherjee M, Kjarsgaard M, Radford K, Huang C, Leigh R, Dorscheid DR, et al. Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:21.
42. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - dupilumab [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
43. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10306/behandlingsvejledning-svaer-astma-12.pdf>

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende svær astma

Formand	Indstillet af
Bo Chawes Afdelingslæge, seniorforsker, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Johannes Martin Schmid Overlæge	Region Midtjylland
Hanne Madsen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Lars Pedersen Overlæge, ph.d., klinisk lektor	Region Hovedstaden
Pernille Printzlau Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Daniel Pilsgaard Henriksen Læge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
To patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ehm Andersson Galijatovic (projekt- og metodeansvarlig) Louise Klokke Madsen (projektdeltager) Dorthea Elise Christensen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: Studiekarakteristika

I det følgende beskrives karakteristika for de studier, der udgør datagrundlaget for vurderingen af dupilumab, herunder en tabel over studiekarakteristika.

Studiedesign

Dupilumab: alle studier er randomiserede, blindede og placebo kontrollerede. Rabe 2018 (VENTURE) er et glukokortikoidreduktionsstudie, hvor OCS nedtrappes, mens øvrig astmabehandling fastholdes. I de øvrige inkluderede studier fastholdes underliggende astma behandling, herunder evt. OCS, igennem studiet.

Mepolizumab: alle studier er randomiserede, blindede og placebo kontrollerede. Bel 2014 (SIRIUS) er et glukokortikoidreduktionsstudie, hvor OCS nedtrappes, mens øvrig astmabehandling fastholdes. I de øvrige inkluderede studier fastholdes underliggende astma behandling, herunder evt. OCS, igennem studiet.

Omalizumab: alle studier er randomiserede. Tolv studier er dobbeltblindede og placebokontrollerede, de resterende fire studier er ublindede med en aktiv komparator.

Opfølgningstid

Studiernes varighed ligger mellem 16 og 52 uger. Resultater fra studier med opfølgning under 1 år inkluderes ikke for effektmålet eksacerbationsrate. For øvrige effektmål indgår alle studier med tilgængelige data.

Behandlingsintensitet svarende til svær astma

Fagudvalget definerer svær astma i henhold til ERS/ATS' guidelines [8].

Dupilumab: DRI12544 og QUEST har behandlingsintensitet svarende til moderat til svær astma. Studier har som inklusionskriterium minimum en moderat dosis ICS. Omkring 50% af patienter i begge studier får højdosis ICS. Brug af 2nd controller er et inklusionskriterium. Rabe 2018 (VENTURE) har behandlingsintensitet svarende til svær astma og har daglig OCS som et krav grundet design, gennemsnitsdosis på 11,3 mg ved studiestart.

Mepolizumab: Alle studier har behandlingsintensitet svarende til svær astma. Inklusionskriterium er højdosis ICS og brug af en 2nd controller, dosis er ikke angivet. Bel 2014 har daglig OCS som et krav grundet design, gennemsnitsdosis på 12,5-15 mg ved screening. Daglig OCS er tilladt uden at være et krav i øvrige studier. Her får 23-30 % af patienter OCS, med en gennemsnitsdosis på 10-15 mg.

Omalizumab: de fleste studier har krav om højdosis ICS, dog tillades der i 6 studier medium dosis. Øvrig behandling (2nd controller og OCS) varierer.

Systematisk udredning af patienter med mulig svær astma og differentialdiagnoser

Ifølge fagudvalget er det dansk guldstandard systematisk at udrede patienter med mulig svær astma i henhold til DLS' vejledning [1].

I korte træk indebærer det følgende trin:

- bekræftelse af astmadiagnose og hvis relevant udelukkelse af differentialdiagnoser
- tjek af behandlingsbarrierer; sygdomsforståelse, medicinadhærens og korrekt inhalationsteknik
- eliminering af triggers og behandling af forværende faktorer (komorbiditeter).

Generelt er der i studierne ikke gjort tydeligt og grundigt rede for, hvorvidt der er foretaget systematisk udredning af patienterne forud for inklusion.

Dupilumab: Alle studier ekskluderer nuværende rygere og patienter med mere end 10 pakkeår i anamnesen. I Rabe 2018 er der en optimeringsfase, som mest er beskrevet med henblik på optimering af daglig OCS.

Mepolizumab: Alle studier ekskluderer patienter, der er kendt med dårlig medicinadhærens. Alle studier ekskluderer nuværende rygere og patienter med mere end 10 pakkeår i anamnesen. I Bel 2014 er der en optimeringsfase, som mest er beskrevet med henblik på optimering af daglig OCS.

Omalizumab: En del studier har en run-in med ICS-optimering. De fleste studier ekskluderer rygere eller tidligere rygere med mere end 10-20 pakkeår i anamnesen.

Graden af astmakontrol - eksacerbationer og ACQ

Dupilumab: Castro 2018 (QUEST) og DRI12544 kræver minimum 1 eksacerbation i det foregående år, og gennemsnittet er på 2,1-2,2. Begge studier har som inklusionskriterium $ACQ > 1.5$. I VENTURE var der ikke krav til tidligere eksacerbationer men gennemsnittet var 2,1. ACQ var ikke et inklusionskriterium.

Mepolizumab: Pavord 2012, Ortega 2014, og Chupp 2017 kræver minimum 2 eksacerbationer i det foregående år og har en gennemsnitlig eksacerbationsrate ved inklusion på mellem 2,7-3,7. Bel har intet krav til tidligere eksacerbationer, men gennemsnittet er 2,9-3,3 i det foregående år. Ingen af studierne har krav til $ACQ > 1.5$.

Omalizumab: studierne har variende krav til astma kontrol. Nogle studier kræver minimum 2 eller 1 eksacerbation om året, mens andre benytter forskellige mål for astma kontrol og symptomer som inklusionskriterier.

Eosinofili

Dupilumab: eosinofili var ikke et inklusionskriterium. Subgruppe analyser på blod eosinofile celler >150 ved baseline er anvendt i klinisk spørgsmål 1

Mepolizumab: Ortega 2014, Bel 2014 og Chupp 2017 har som inklusionskriterium ≥ 300 eosinofile celler per mikroliter i blodet det foregående år ELLER ≥ 150 celler per mikroliter i blodet ved screening. Pavord har som inklusionskriterium ≥ 300 eosinofile celler per mikroliter i blodet det foregående år ELLER sputum eosinofili $\geq 3\%$ ELLER FeNo i udåndingsluft ≥ 50 pbb ved screening ELLER dokumenteret øjeblikkelig forværring af astmakontrol ved 25 % reduktion i daglig ICS eller OCS-behandling.

Omalizumab: Ansøger har ikke angivet værdier for eosinofili i omalizumab studierne.

Allergi

Dupilumab: subgruppen med allergisk allergi fra QUEST studiet har total serum IgE ≥ 30 IU/mL og ≥ 1 positiv helårsallergen-specifik IgE $\geq 0,35$ kU/L. For alle patienter der var inkluderet i QUEST studiet var den gennemsnitlige IgE på 432 IU/mL ved baseline.

Mepolizumab: allergi er ikke opgjort

Omalizumab: For de fleste omalizumabstudier er niveauet af IgE angivet (ikke angivet i Vignola 2004, Niven 2008 og Rubin 2012). Generelt havde de patienter, der fik omalizumab i studierne, et gennemsnitligt IgE niveau på 173-272 IU/mL ved baseline. Kontrolgrupperne havde lignende niveauer. Dog havde patienterne i Mukherjee studiet fra 2019 et IgE niveau på 965 IU/mL og mens kontrolgruppen havde 482 UI/mL.

Interventioner

Dupilumab: alle fast dosis subkutan administration hver 2. uge, dosis er 200 mg eller 300 mg ved dagligt behov for OCS eller samtidig atopisk eksem.

Mepolizumab: alle: fast dosis hver 4. uge. Ortega 2104, Bel 2014 og Chupp 2017 benytter 100 mg s.c., mens der i Pavord 2012 og Ortega 2014 benyttes 75 mg i.v. administration.

Omalizumab: Omalizumab blev i studierne generelt administreret subkutan med dosis på $\geq 0,016$ mg/kg IgE (IU/mL) hver anden eller fjerde uge, baseret på kropsvægt og total serum IgE niveau ved baseline. I ét studie (Mukherjee 2019) var dosis ikke specificeret.

Komparatorer

Dupilumab og mepolizumab: I alle studierne benyttes placebo som komparator. Patienterne fortsætter med den nuværende behandling på nær i Bel 2014 (SIRIUS) og Rabe 2018 (VENTURE), hvor der nedtrappes daglig OCS. Fagudvalget har defineret den underliggende standardbehandling som højdosis ICS med 2nd controller og/eller daglig OCS. Det betyder, at en del af patienterne i dupilumabstudierne, DRI12544 og QUEST, ikke får den definerede standardbehandling, da inklusionskriteriet i disse studier er moderat dosis ICS plus 2nd controller.

Omalizumab: Tre studier er ublindede med følgende komparatorer: best standard care (Ayres 2004), optimised asthma therapy (Bousquet 2011) og LABA + ICS (Rubin 2012). De øvrige studier anvender placebo som komparator.

Karakteristika af studier, der indgår i datagrundlaget for vurderingen af dupilumab.

	Studiedesign	Dosis regime	Opfølgningstid	Alder	Effektmål	Eosinofil inflammation	IgE	Tidligere eksacerbationer (seneste år)	Inhalationssteroid	2nd controller	Oralt steroid	Antal patienter (randomiserede)
Wenzell 2016 (DRI125544) Corren 2019a (QoL)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	200 mg q2w 300 mg q2w 200 mg q4w 300 mg q4w	24 uger	≥18 år	Eksacerbationsrate FEV ₁ ACQ-5 AQLQ SAE Frafald	Ikke inklusionskriterie Relevant subgruppe: Blod: ≥ 150 celler/μL ved screening	Ikke et krav	≥1	Medium-høj dosis	Skal benytte 2nd controller	Tilladt men ikke et krav	776*
Castro 2018 (QUEST) Castro 2019 (lungfunktion) Corren 2019b (allergiske subgrupper)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	200 mg q2w 300 mg q2w	52 uger	≥12 år	Eksacerbationsrate FEV ₁ ACQ-5 AQLQ SAE Frafald	Ikke inklusionskriterie Relevant subgruppe: Blod: ≥ 150 celler/μL ved screening	Ikke et krav – subgruppen med allergisk allergi ≥ 30 UI/mL	≥1	Medium -høj dosis	Skal benytte 2nd controller	Ikke beskrevet	1902*
Rabe 2018 (VENTURE) Rabe 2019 (lungfunktion)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	300 mg q2w	24 uger	≥12 år	Eksacerbationsrate FEV ₁ ACQ-5 AQLQ SAE Frafald	Ikke inklusionskriterie Relevant subgruppe: Blod: ≥ 150 celler/μL ved screening	Ikke et krav	Intet krav	Medium-høj dosis	Skal benytte 2nd controller	5-35 mg/dag prednisolon ækvivalent	210*
Pavord 2012 (DREAM)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	3 aktive arme i.v., 75 mg, 250 mg, 750, placebo	52 uger	12-74 år	Eksacerbationsrate FEV ₁ ACQ-6 AQLQ SAE Frafald	i det foregående år: Sputum: ≥ 3 % eller FE _{NO} : ≥ 50 ppb eller Blod: ≥ 300 celler/μL	Ikke et krav	≥ 2	Høj dosis	Skal benytte 2nd controller	Tilladt, men ikke et krav	621
Ortega 2014 (MENSA)	Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-	2 aktive arme, 100 mg s.c., 75 mg i.v. placebo i.v. og placebo s.c.	32 uger	Over 12 år	Eksacerbationsrate FEV ₁ ACQ-5 SGRQ SAE Frafald	Blod: ≥ 150 celler/μL ved screening eller ≥ 300 celler/μL i det foregående år	Ikke et krav	≥ 2	Høj dosis	Skal benytte 2nd controller	Tilladt, men ikke et krav	576

	controlled trial											
Bel 2014 (SIRIUS)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial with four phases	100 mg s.c., placebo	24 uger	Over 12 år	Eksacerbationsrate OCS-reduktion FEV ₁ ACQ-5 SGRQ SAE Frafald	Blod: ≥ 150 celler/ μ L ved screening eller ≥ 300 celler/ μ L i det foregående år	Ikke et krav	Intet krav	Højdosis	Skal benytte 2nd controller	5-35 mg/dag i de seneste 6 måneder	135
Chupp 2017 (MUSCA)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	100 mg s.c., placebo	24 uger	Over 12 år	SGQR FEV ₁ ACQ-5 Eksacerbationsrate SAE Frafald	Blod: ≥ 150 celler/ μ L ved screening eller ≥ 300 celler/ μ L i det foregående år	Ikke et krav	≥ 2	Højdosis	Skal benytte 2nd controller	Tilladt, men ikke et krav	556
Busse 2001 (main) Finn 2003 (QoL) Lanier 2003 (extension)	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	52 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ AQLQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30- 700 IU/mL	Intet krav	Medium-højdosis (420-840 μ g BDP)	Ikke tilladt	Ikke tilladt	525
Soler 2001 (main) Buhl 2002a (QoL) Buhl 2002b (extension)	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	52 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ AQLQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30-700 IU/mL	Intet krav	Højdosis (500-1200 μ g BDP)	Ikke tilladt	Ikke tilladt	546
Holgate 2004	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	32 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ AQLQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30- 700 IU/mL	Ikke beskrevet	Højdosis (≥ 1000 μ g fluticasone)	LABA tilladt men ikke et krav	Tilladt men ikke et krav	246

Vignola 2004 (SOLAR)	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	28 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ AQLQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30- 1300 IU/mL	≥ 2 eller ≥ 3 inden for de seneste 2 år	Medium-højdosering (400-2400 µg budesonide)	LABA tilladt men ikke et krav	Ikke tilladt	405
Ayres 2004 (main) Niven 2008 (severe subgroup)	Randomised, open-label trial omalizumab vs BSC	Jf. Indikation	52 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ AQLQ SAE Frafald Sygefravær	-	Total serum IgE 30- 700 IU/mL	≥ 2 hvoraf 1 havde krævet akut kontakt til skadestue eller indlæggelse	Medium-højdosering (≥ 400 µg BDP [unge] ≥ 800 µg [voksne])	LABA tilladt men ikke et krav	Tilladt men ikke et krav	312 svær astma subgruppe: OMA (N=115), komparator (N=49)
Humbert 2005 (INNOVATE)	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	28 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ Asthma symptoms AQLQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30- 700 IU/mL	≥ 2 eller 1 alvorlig eksacerbation med akut kontakt til skadestue eller indlæggelse	Højdosering (≥ 800 µg BDP eller ≥ 400 µg FT)	LABA er et krav	Tilladt op til 20 mg/dag men ikke et krav	482
Bousquet 2011 (main) Siergiejko 2011 (OCS subgroup)	Randomised, open-label trial omalizumab vs OAT	Jf. Indikation	32 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ OCS-reduktion ACQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30-700 IU/mL	≥ 1	Højdosering (> 1000 µg BDP eller equivalent)	LABA er et krav andre kontrollere er tilladt	Tilladt men ikke et krav	400 OCS subgruppe 82
Hanania 2011	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	48 uger	12 -75 år	Eksacerbationer AQLQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30-700 IU/mL	> 1 årlig eksacerbation plus ekstra krav om nat- eller dagsymptomer dokumenteret i to uger af run-in fasen	Højdosering (≥ 500 µg fluticasone or equivalent)	LABA er et krav andre kontrollere er tilladt	Tilladt men ikke et krav	848
Bardelas 2012	Randomised, double-blind,	Jf. Indikation	24 uger	≥ 12 år	Eksacerbationer FEV ₁	-	Total serum IgE 30- 700 IU/mL	Intet krav	Minimum medium dosis	Skal benytte 2nd controller	Ikke tilladt	271

	placebo-controlled trial				Astmakontrol Frafald Sygefravær							
Rubin 2012 (QUALITX)	Randomised, open-label,	Jf. Indikation	20 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ AQLQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30-700 IU/mL	≥ 2	Højdosering > 500 µg flucicasone eller ækvivalent	LABA er et krav	Tilladt men ikke et krav	116
Busse 2013	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	24 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ SAE Frafald	-	Total serum IgE: 30-1300 IU/mL	Intet krav	Medium-højdosering	Controller tilladt men ikke et krav	Ikke tilladt	328
Li 2016	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	24 uger	18-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ ACQ AQLQ SAE Frafald	-	Total serum IgE 30-700 IU/mL	≥ 2 eller ≥ 3 inden for de seneste 2 år	Medium-højdosering (> 500 µg BDP eller equivalent)	LABA er et krav	Ikke beskrevet	609
Mukherjee 2019	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Jf. Indikation	32 uger	18-75 år	Eksacerbationer FEV ₁ ACQ-5 SAE Frafald	-	Forhøjet serum IgE ikke yderligere specificeret	Ikke specificeret	Højdosering < 1500 µg flucicasone eller ækvivalent	Ikke tilladt	Tilladt	9

Omalizumab was generally administered SC at a dose approximately ≥ 0.016 mg/kg IgE (IU/mL) every 2 or 4 weeks, based on the patient's body weight and baseline total serum IgE level. In Mukherjee 2019, the dose was not specified. References in italics are secondary publications of the primary reference above. ACQ, Asthma Control Questionnaire; ACT, Asthma Control Test; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; BDP, beclomethasone dipropionate; beta2-AR, beta2-adrenoceptors; BSC, best standard care; CT, conventional therapy; ER, emergency room; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FT, fluticasone propionate; GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, inhaled corticosteroids; IgE, immunoglobulin E; LABA, long-acting beta agonist; mITT, modified intention-to-treat; NAEPP, National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report; OAT, optimised asthma therapy; OCS, oral corticosteroids; OMA, omalizumab; PBO, placebo; PC20, provocative concentration of inhaled methacholine needed to reduce FEV₁ by 20 %; PEF, peak expiratory flow; QoL, quality of life; SABA, short-acting bronchodilator; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneously; TASS, Total Asthma Symptom Severity.

* inkluderer alle doser, frekvenser og subgrupper

18 Bilag 2 Baselinekarakteristik

Studie	Female %	Etnicitet kaukasisk %	Alder gennemsnit år	BMI, gennemsnit kg/m ²	Antal eksacerbationer indenfor seneste år, gennemsnit	LABA og andre 2nd controllers	ICS dosis (fluticasone propionate ækvivalente)	% som får OCS, daglig dosis gennemsnit prednisolonækvivalent	Præbronkolytator FEV ₁ , gennemsnit L/gennemsnit % af forventet
dupilumab									
Wenzell 2016 (DRI125544) Corren 2019a (QoL) Corren 2019b (allergi subgruppe)	63 %	78 %	48,6	29,45	2,17	100 % Inklusionskriterium	51% højdosis	Ikke angivet	1,84/ 60,8 %
Castro 2018 (QUEST) Castro 2019 (lungefunktion)	61,3-67,9 %	Ikke angivet	47,9-48,2	29,05-29,76	2,02-2,31	100 % Inklusionskriterium	50,2-54,3 % højdosis	Ikke angivet	1,75-1,78/ 58,4 %
Rabe 2018 (VENTURE) Rabe 2019 (lungefunktion)	60-61 %	97-100	50,7-51,9	28,88-29,77	2,01-2,17	100 % inklusionskriterium	Inklusionskriterium: > 500 µg	inklusionskriterium Før justeringsperiode: 11,83-11,79 mg/dag Efter justeringsperiode: 11,75-11,75 mg/dag	1,53-1,63 /52,2 %
mepolizumab									
Pavord 2012 (DREAM)	63-68 %	90-91 %	46,4-50,2	28,3-28,4	3,7	LABA: 93-97 % Inklusionskriterium	ikke angivet	29-30 % 10 mg	1,81-1,9
Ortega 2014 (MENSA)	55-60 %	77-79 %	49-51	27,6-28	3,5-3,8	Ikke angivet Inklusionskriterium	ikke angivet	23-27 % 12-15,1 mg	1,73-1,86
Chupp 2017 (MUSCA)	54-64 %	ikke angivet	49,8-52,1	27,9-28,5	2,7-2,9	LABA: 99 -> 99 % Inklusionskriterium	ikke angivet	23-24 % 12,6-13,4 mg	1,7-1,8
Bel 2014 (SIRIUS)	45-64 %	92-97 %	50	27,8-29,5	2,9-3,3	ikke angivet inklusionskriterium	ikke angivet	Inklusionskriterium Ved screening: 12,5-15 mg Efter optimering: 10,0-12,5 mg	1,9-2

Omalizumab									
Busse 2001 (main) Finn 2003 (QoL)	59,0	89,0	39,2	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke tilladt	569,0	Ikke tilladt	68,0 %
Lanier 2003 (extension)	58,3		39,1	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke tilladt	558,5	Ikke tilladt	68,5 %
Soler 2001 (main) Buhl 2002a (QoL)	50-51	83,1-91,2	39,5-40,5	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke tilladt	770,6-771,7	Ikke tilladt	69,9 %
Buhl 2002b (extension)	51,0		40,0	Ikke angivet	Ikke angivet	11-17	770,5	Ikke tilladt	70,0 %
Holgate 2004	60,9	Ikke angivet	40,8	Ikke angivet	Ikke angivet	43-49	1369,0	Ikke angivet	64,5 %
Vignola 2004 (SOLAR)	55 %	Ikke angivet	38,4	Ikke angivet	2,1	36-41	871,6	Ikke tilladt	78,2 %
Ayres 2004 (main)	70,5	Ikke angivet	38,4	Ikke angivet	Ikke angivet	78	2000,0	18-23	71,4 %
Niven 2008 (severe subgroup)	73 %	Ikke angivet	39,0	Ikke angivet	Ikke angivet	97-100		65-80	64,9 %
Humbert 2005 (INNOVATE)	66,6	78,0	43,3	Ikke angivet	4-4,7	LABA påkrævet	2330,0	21-24	61,3 %
Bousquet 2011 (main)	64,8	Ikke angivet	45,7	Ikke angivet	2,1	99,8	99,8	18-22	62,4 %
Siergiejko 2011 (OCS subgroup)	66 %	100,0	45,4	74,4	2,7-3,3	LABA påkrævet	Ikke angivet	100 %, 13 mg	61,1 %
Hanania 2011	65,7	74,4	44,5	31,8	1,9-2	83,0	Ikke angivet	17	64,9 %
Bardelas 2012	66,4	75,3	41,3	Ikke angivet	Ikke angivet	77-85	Ikke angivet	Ikke tilladt	75,5 %
Rubin 2012 (QUALITX)	77 %	66 %	44,5	Ikke angivet	Ikke angivet	LABA påkrævet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Busse 2013	69,0	70,5	37,0	Ikke angivet	Ikke angivet	79-80	508,2	Ikke tilladt	85,8 %
Li 2016 (Chinese)	53,9	0,0	46,5	Ikke angivet	2,2-2,3	LABA påkrævet	Ikke angivet	Ikke angivet	63,3 %
Mukherjee 2019	20-25	Ikke angivet	54,5-58,8	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke tilladt	Ikke angivet	25 %, 12,5 mg	51,6-60 %

19 Bilag 3: Vurdering af evidensens kvalitet

Til vurdering af evidensens kvalitet anvendes GRADE som fremgangsmåde. Her indgår følgende domæner: Risiko for bias, inkonsistens, indirekthed, unøjagtighed samt andre overvejelser. Domænerne gennemgås i de følgende afsnit for hvert klinisk spørgsmål.

19.1 Cochrane Risk of Bias

Dupilumabstudier

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

Tabel 6: QUEST. Castro et al. 2018. NCT02414854

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>Randomization was conducted by means of interactive voice -Web response technology.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	<i>Double-blind, placebo-controlled trial. Efficacy analyses were performed in the intention-to-treat population, defined as all the patients who underwent randomization; data were analyzed according to the assigned intervention, whether an intervention was received or not.</i>
Missing outcome data	Low	<i>Flowchart fremgår ikke, men 1902 patients underwent randomization, 1897 received the assigned intervention, Ved analyse: 1434 patients completed the 52-week intervention period, 235 had treatment ongoing, and 228 discontinued the intervention.</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	<i>An independent data and safety monitoring committee conducted blinded monitoring of patient safety data. Studiet er dobbeltblindet, derfor er der sandsynligvis ikke forskel på effektmålingen mellem grupperne.</i>
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	<i>På clinicaltrials.gov fremgår det, at antallet af sekundære effektmål er ændret – den 8. april 2015 var der 7, mens der den 19. oktober 2018 var 37.</i>
Overall risk of bias	Some concerns	<i>Studiet vurderes at være metodisk velgennemført i forhold til randomisering, blinding og dataindsamling. Dog vurderes der at være risiko for, at de rapporterede resultater for sekundære effektmål er selekteret, efter der er gennemført analyser for 37 effektmål frem for de 7, der var protokolleret.</i>

Tabel 7: VENTURE. Rabe et al. 2018. NCT02528214

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>Randomization was conducted by means of interactive voice -Web response technology.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	<i>Double-blind, placebo-controlled trial. Efficacy analyses were performed in the intention-to-treat population, which included all the patients who underwent randomization; data were analyzed according to the assigned trial group, regardless of the trial regimen received.</i>
Missing outcome data	Low	<i>Two patients in the dupilumab group and one in the placebo group discontinued the trial or had missing data regarding the oral glucocorticoid dose at week 24.</i>

Risk of bias in measurement of the outcome	Low	<i>An independent data and safety monitoring committee conducted blinded monitoring of patient safety data. Studiet er dobbeltblindet, derfor er der sandsynligvis ikke forskel på effektmålingen mellem grupperne.</i>
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	<i>På clinicaltrials.gov fremgår det, at primære effektmål er ændret 2 år efter final data collection data for primary outcome measure – desuden er der tilføjet 7 effektmål.</i>
Overall risk of bias	Some concerns	<i>Studiet vurderes at være metodisk velgennemført i forhold til randomisering, blinding og dataindsamling. Dog vurderes der at være risiko for, at de rapporterede resultater er selekterede, idet det primære effektmål er ændret efter dataindsamlingens afslutning, og der er tilkommet yderligere effektmål (ifølge clinicaltrials.gov).</i>

Tabel 8: DRI12544. Wenzel et al. 2016. NCT01854047

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>Patients were randomised (1:1:1:1) by a centralized treatment allocation system. Patients were randomly allocated according to a central randomisation scheme provided by an interactive voice response system or an interactive web response system. Der er ikke angivet baselinekarakteristika opdelt på dupilumab versus placebo.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	<i>Double-blind, placebo-controlled trial. Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment. Intention to treat analyses.</i>
Missing outcome data	Low	<i>Ikke stor forskel på antallet af drop-outs, som ligger på 6-13 % ved 24 uger (figur 1). Missing data-points were not imputed.</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	<i>An independent data monitoring committee reviewed safety data throughout the trial. Ingen beskrivelse af øvrig dataindsamling.</i>
Risk of bias in selection of the reported result	High	<i>På clinicaltrials.gov fremgår det, at primære effektmål er ændret 2,5 år efter final data collection data for primary outcome measure – desuden er der tilføjet 16 effektmål.</i>
Overall risk of bias	Some concerns	<i>Studiet vurderes at være metodisk velgennemført i forhold til randomisering, blinding og dataindsamling. Dog vurderes der at være risiko for, at de rapporterede resultater er selekterede, idet det primære effektmål er ændret efter dataindsamlingens afslutning, og der er tilkommet yderligere effektmål (ifølge clinicaltrials.gov).</i>

Mepolizumabstudier

Risk of bias er vurderet ved Cochrane Risk of Bias Tool. I Pavord 2012 er der ikke gjort rede for *blindingen af outcome assessors*, hvorfor risikoen for bias vurderes at være uklar. Ingen øvrige risici er identificeret.

Samlet set vurderes studierne at have lav risiko for bias for alle effektmål.

Mepolizumab	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Pavord 2012 (DREAM)	low	low	low	unclear	low	low	low
Ortega 2014 (MENZA)	low	low	low	low	low	low	low
Chupp 2017 (MUSCA)	low	low	low	low	low	low	low
Bel 2014 (SIRIUS)	low	low	low	low	low	low	low

Omalizumabstudier

Risk of bias er vurderet ved Cochrane Risk of Bias Tool. Der vurderes generelt at være risiko for bias for alle effektmål undtagen *frafald*.

Fem studier (Ayres 2004, Bousquet 2011, Hoshino 2012, Rubin 2012 og Siergiejko 2011) har et ublindet design og dermed høj risiko for bias. Lanier 2003 vurderes at have høj risiko for bias på baggrund af et stort og ulige frafald i grupperne. Chanez 2010 har høj risiko for bias i domænet 'other bias', idet studiet formentlig ikke har statistisk styrke til at estimere relevante effektmål, da hovedformålet var at se på "reduction of Fc3RI expression on basophils".

Generelt er der i mange af studierne mangelfuld beskrivelse af procedurerne, hvilket medfører, at der for mange af domænerne vurderes at være uklar risiko for bias. Vurderingen af risiko for bias for de enkelte effektmål beror på, hvilke studier der er medtaget i analysen. De to metodisk bedste og bedst beskrevne studier, Busse 2011 og Busse 2013, har begge lav risiko for bias i alle domæner.

I Mukherjee 2019-studiet er der kun inkluderet 11 patienter, hvilket formentlig er for få til at påvise en forskel i de effektmål, der ønskes vurderet. Data fra studiet er kun inkluderet i analysen for frafald af patienter i studiet.

Omalizumab	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Busse 2001 (main) Finn 2003 (QoL)	unclear	unclear	low	unclear	low	unclear	low
Lanier 2003 (extension)	unclear	unclear	low	unclear	high	unclear	low
Soler 2001 (main) Buhl 2002a (QoL)	unclear	unclear	low	unclear	unclear	unclear	low
Buhl 2002b (extension)	unclear	unclear	low	unclear	unclear	unclear	low
Holgate 2004	unclear	unclear	low	low	low	unclear	low
Vignola 2004 (SOLAR)	unclear	unclear	low	unclear	unclear	unclear	low
Ayres 2004 (main)	unclear	unclear	high	high	low	unclear	low
Niven 2008 (severe subgroup)	unclear	unclear	high	high	unclear	unclear	low
Humbert 2005 (INNOVATE)	unclear	unclear	low	low	low	unclear	low
Bousquet 2011 (main)	low	low	high	high	low	unclear	high
Siergiejko 2011 (OCS subgroup)	unclear	unclear	high	high	low	low	low

Hanania 2011	low	low	low	low	low	unclear	low
Bardelas 2012	unclear	unclear	unclear	unclear	low	unclear	low
Rubin 2012 (QUALITX)	unclear	unclear	high	high	low	unclear	low
Busse 2013	low	low	low	low	low	low	low
Li 2016	unclear	unclear	low	unclear	low	low	low
Mukherjee 2019	unclear	low	unclear	unclear	high	high	low

19.2 GRADE evidensprofiler

Ifølge GRADE er den samlede evidens for en indirekte sammenligning lig med den laveste kvalitet af evidensen for de kritiske effektmål fra de studier, der indgår, vurderet ud fra de fem domæner.

19.2.1 Klinisk spørgsmål 1

Dupilumab vs. mepolizumab til patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili

Nedenfor ses GRADE-profiler hvor evidensens kvalitet er vurderet for de enkelte effektmål fra henholdsvis dupilumab- og mepolizumabstudierne. For klinisk spørgsmål 1 er de kritiske effektmål med lavest vurderet evidenskvalitet, eksacerbationsrate samt peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid (lav evidenskvalitet).

Samlet set er evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 derfor vurderet at være lav.

Risk of bias

Der ikke nedgraderet for risk of bias for hverken dupilumab- eller mepolizumabstudierne, som vurderes at være metodisk velgennemført i forhold til randomisering, blinding og dataindsamling. Dog vurderes der at være risiko for selektionsbias i dupilumabstudierne, idet der er ændret på effektmålene efter afslutning af dataindsamlingen. Dette vurderes imidlertid ikke at medføre høj risiko for bias i denne sammenhæng, da de effektmål, der er medtaget, er prædefinerede i protokollen.

Indirekthed

Evidensens kvalitet er nedgraderet for indirekthed for alle effektmål fra dupilumabstudierne, da fagudvalget vurderer, at evidensen er indirekte i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling, som ikke er direkte overførbart til danske forhold. Dette skyldes især inklusion af patienter med moderat sværhedsgrad af astma og den manglende systematiske udredning i alle studier, hvilket ikke afspejler dansk standard. For mepolizumabstudierne er der ikke nedgraderet for indirekthed.

Inkonsistens

Der nedgraderes for inkonsistens på effektmålene eksacerbationsrate samt peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid, fordi der kun er data fra ét studie (fra henholdsvis dupilumab- og mepolizumabstudierne). Når der kun er data fra ét studie, kan det ikke vurderes, om data fra flere studier ville have vist et ensartet resultat, eller om resultaterne fra dette studie er ekstremt.

Imprecision (unøjagtighed)

Der er nedgraderet et niveau for unøjagtighed for effektmålene ophør af peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid og livskvalitet fra mepolizumabstudierne. Der nedgraderes, fordi konfidensintervallet er bredt og indeholder estimer, der ville føre til forskellige konklusioner.

Andre overvejelser

Der er ikke fundet anledning til at nedgradere på baggrund af andre overvejelser. Der vurderes ikke at være nok studier (< 10 studier) til at give en retmæssig vurdering af eventuel publikationsbias.

GRADE-profil dupilumab vs. placebo/standardbehandling (QUEST + VENTURE + DRI12544)

Antal studier	Kvalitetsvurdering						Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	dupilumab	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Årlig eksacerbationsrate, reduktion												
1	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Not serious	None	1264	638	0,44 [0,34; 0,58]	-0,6 [-0,8; 0,3]	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Risk ratio: andel der opnår 0 eksacerbationer												
1	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Not serious	None	1264	638	1,33 [1,16; 1,51]	18 % [10; 25]	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid (Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis)												
0											CRITICAL	
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid (Andel af patienter som ophører)												
1	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Not serious	None	103	107	1,85 [1,22; 2,81]	25 % [10; 40]	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid (Andel af patienter som opnår ≥ 50 % reduktion)												
1	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Not serious	None	103	107	1,57 [1,23; 2,0]	30 % [16; 45]	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Gennemsnitlig ændring i lungefunktion, FEV ₁												
3	Randomised trials	Not serious ^a	Not serious	Serious ^c	Not serious	None			-	A: 210 mL [15; 280] B: 250 mL [180; 320] C: 220 mL [60; 380]	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Astmakontrol, ændring (ACQ)												
3	Randomised trials	Not serious ^a	Not serious	Serious ^c	Not serious	none			-	A1: -0,48 [-0,72; 0,23] A2: -0,42 [-0,58; -0,26] C: -0,47 [-0,76; -0,18]	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet, ændring												
2	Randomised trial	Not serious ^a	Not serious	Serious ^c	Not serious	none				A1: 0,49 [0,24; 0,75] A2: 0,26 [0,09; 0,42] C: 0,35 [0,07; 0,63]	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Serious adverse events (antal)												
3	Randomised trials	Not serious ^a	Not serious	Serious ^c	Not serious	none	68/882 7,7 %	41/578 7 %	1,19 [0,50; 2,84] 0,93 [0,59; 1,48] 1,56 [0,58; 4,22]	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Frafald												
3	Randomised trials	Not serious ^a	Not serious	Serious ^c	Not serious	none	83/882 9,4 %	55/582 9,5 %	0,98 [0,45; 2,15] 0,93 [0,64; 1,34] 0,42 [0,08; 2,09]	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Sygefravær (ændring, antal dage) - not reported												
0											IMPORTANT	

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	dupilumab	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
<i>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference</i> <i>A: 24-32 uger (A1: DRI12544, A2: QUEST)</i> <i>B: 52 uger</i> <i>C: OCS-afhængig astma 24 uger</i>												
<i>a. Studiet/studierne vurderes at være metodisk velgennemførte i forhold til randomisering, blinding og dataindsamling. Dog vurderes der at være risiko for selektionsbias, idet der er ændret på effektmålene efter afslutning af dataindsamlingen. Dette vurderes imidlertid ikke at medføre høj risiko for bias i denne sammenhæng, da de effektmål, der er medtaget, er prædefinerede i protokollen.</i>												
<i>b. Kun et studie ligger til grund for dette effektmål. Der nedgraderes for inkonsistens, idet det ikke ud fra ét studie kan vurderes, om data fra flere studier ville have vist et ensartet resultat, eller om dette studie er ekstremt.</i>												
<i>c. Generelt er der i studierne manglende systematisk udredning for svær astma, og studiepopulationerne inkluderer patienter med moderat astma. Dette svarer ikke direkte til danske forhold. Derfor nedgraderes ét niveau for indirekthed.</i>												

GRADE-profil mepolizumab vs. placebo (DREAM + MENSA + MUSCA + SIRIUS)

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	mepolizumab	placebo	Relativ: RR [95 % CI]	Absolut, RD [95 % CI]		
Årlig eksacerbationsrate, reduktion												
1	randomised trial	Not serious	Serious ^a	Not serious	Not serious	None	153	155	0,52 [0,39; 0,69]	-1,16	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Risk ratio: andel der opnår 0 eksacerbationer												
1	randomised trial	Not serious	Serious ^a	Not serious	Not serious	None	153	155	1,65 [1,26; 2,16]	21 % [11; 32]	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid (Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis)												
0												CRITICAL
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid (Andel af patienter som ophører)												
1	randomised trial	Not serious	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	None	69	66	1,91 [0,69; 5,30]	7 % [-4; 17]	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid (Andel af patienter som opnår ≥ 50 % reduktion)												
1	randomised trial	Not serious	Serious ^a	Not serious	Not serious	None	69	66	1,61 [1,07; 2,41]	20 % [4; 37]	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Gennemsnitlig ændring i lungefunktion, FEV ₁												
4	randomised trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	871	671	-	A1: 120 mL [47; 192] A2: 99 mL [38; 160] B: 61 mL [-39; 161] C: 114 mL [-42; 271]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Astmakontrol, ændring (ACQ)												
4	randomised trials	Not serious	Not serious ^c	Not serious	Not serious	none	873	673	-	A1: -0,4 [-0,6; 0,2] A2: -0,43 [-0,56; -0,29] B: -0,16 [-0,39; 0,07] C: -0,52 [-0,87; -0,17]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Livskvalitet, ændring												

Antal studier	Kvalitetsvurdering						Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	mepolizumab	placebo	Relativ: RR [95 % CI]	Absolut, RD [95 % CI]		
4	randomised trials	Not serious	Not serious ^c	Not serious	Serious ^b	None	872	672	-	A1: -7,7 [-10,5; -4,9] A2: -6,7 [-9,1; -4,4] B: 0,08 [-0,16; 0,32] C: -5,8 [-10,6; -1,0]	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Serious adverse events (antal)												
4	randomised trials	Not serious	Not serious ^d	Not serious	Not serious	None	66/880 7,5 %	86/690 12,5 %	0,81 [0,47; 1,40] 0,55 [0,34; 0,90] 0,69 [0,37; 1,31] 0,08 [0,01; 0,60]	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Frafald												
4	randomised trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	57/881 6,5 %	58/689 8,4 %	0,87 [0,53; 1,43] 1,03 [0,53; 2,01] 0,36 [0,13; 0,99] 0,72 [0,17; 3,08]	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Sygefravær (ændring, antal dage) - not reported												
0												IMPORTANT
<p>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference A: 24-32 uger (A1: MUSCA, A2: MENSA). B: 52 uger. C: OCS-afhængig astma 24 uger.</p> <p>a. Kun et studie ligger til grund for dette effektmål. Der nedgraderes for inkonsistens, idet det ikke ud fra ét studie kan vurderes, om data fra flere studier ville have vist et ensartet resultat, eller om dette studie er ekstremt. b. Konfidensintervallet er bredt og indeholder estimer, der ville føre til forskellige konklusioner. Derfor nedgraderes for unøjagtighed. c. Der vurderes at være heterogenitet. En mulig forklaring kan være forskel i studievarighed (24-32 vs. 52 uger), hvorfor der ikke nedgraderes for inkonsistens. d. Der vurderes at være heterogenitet. Det er subgruppen af patienter med OCS-afhængig astma, der adskiller sig. Dette kan forklare de forskellige resultater, hvorfor der ikke nedgraderes for inkonsistens.</p>												

19.2.2 Klinisk spørgsmål 2

Dupilumab vs. omalizumab til patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved allergi og samtidig eosinofili eller karakteriseret ved allergi og samtidig forhøjet FeNO

Nedenfor ses GRADE-profiler, hvor evidensens kvalitet er vurderet for de enkelte effektmål fra henholdsvis dupilumab- og omalizumabstudierne. For klinisk spørgsmål 2 er de kritiske effektmål med lavest vurderet evidens kvalitet eksacerbationsrate. For sammenligningen mellem dupilumab og omalizumab er der nedgraderet yderligere ét niveau for indirekthed, da studierne adskiller sig fra hinanden (meget lav evidens kvalitet). Der er ikke fundet data, der gør det muligt at sammenligne dupilumab og omalizumab med hensyn til effektmålet peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid. Selv om dette er et kritisk effektmål, er det samlede evidensniveau ikke nedgraderet yderligere af den grund.

Samlet set er evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 derfor vurderet at være meget lav.

Risk of bias

For dupilumabstudierne er der ikke nedgraderet for risk of bias. Studierne vurderes at være metodisk velgennemført i forhold til randomisering, blinding og dataindsamling. Dog vurderes der at være risiko for selektionsbias, idet der er ændret på effektmålene efter afslutning af dataindsamlingen. Dette vurderes imidlertid ikke at medføre høj risiko for bias i denne sammenhæng, da de effektmål, der er medtaget, er prædefinerede i protokollen. For omalizumabstudierne er der for alle effektmål nedgraderet ét niveau for risk of bias, da der i studierne er risiko for bias i relation til randomiseringsproceduren og blindingen i studiet/studierne.

Indirekthed

Evidensens kvalitet er nedgraderet for indirekthed for alle effektmål fra både dupilumab- og omalizumabstudierne, da fagudvalget vurderer, at evidensen er indirekte i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling, som ikke er direkte overførbart til danske forhold. Dette skyldes især inklusion af patienter med moderat sværhedsgrad af astma og den manglende systematiske udredning i alle studier, hvilket ikke afspejler dansk standard. For sammenligningen mellem dupilumab og omalizumab er der nedgraderet yderligere ét niveau for indirekthed, da studierne adskiller sig fra hinanden.

Inkonsistens

For dupilumab nedgraderes ét niveau for inkonsistens for alle effektmål, på nær SAE's og frafald. Der nedgraderes for inkonsistens, fordi kun ét studie ligger til grund for effektmålene, og der ikke ud fra ét studie kan vurderes, om data fra flere studier ville have vist et ensartet resultat. For omalizumab nedgraderes ét niveau for inkonsistens for effektmålene lungefunktion, astmakontrol og frafald. For astmakontrol nedgraderes for inkonsistens, idet der kun foreligger data fra ét studie. For de øvrige to effektmål nedgraderes for inkonsistens, idet der er forskelle mellem studierne resultater, som ikke umiddelbart kan forklares.

Imprecision (unøjagtighed)

For dupilumab nedgraderes ét niveau for unøjagtighed for effektmålene lungefunktion og astmakontrol. For omalizumab nedgraderes ét niveau for unøjagtighed for effektmålet lungefunktion. Der nedgraderes fordi konfidensintervallerne er brede og indeholder estimer, der ville føre til forskellige konklusioner.

Andre overvejelser

Der er ikke fundet anledning til at nedgradere på baggrund af andre overvejelser. Der vurderes ikke at være nok studier (< 10 studier) til at give en retmæssig vurdering af eventuel publikationsbias.

GRADE-profil dupilumab vs. placebo/standardbehandling (subgruppe med allergisk astma fra QUEST-studiet, VENTURE, DRI12544)

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	dupilumab	placebo	Relativ: RR [95 % CI]	Absolut, RD [95 % CI]		
Årlig eksacerbationsrate, reduktion												
1	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Not serious	None	509	266	0,58 [0,40; 0,86]	0,4	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Risk ratio: andel der opnår 0 eksacerbationer												
1*	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Not serious	None	631	317	1,23 [1,10; 1,37]	13 % [6,6; 19,6]	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid												
0												CRITICAL
Gennemsnitlig ændring i lungefunktion, FEV ₁												
1	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Serious ^d	None	509	266	-	180 mL [109; 251]	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Astmakontrol, ændring (ACQ)												
1	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Serious ^d	None	509	266	-	-0,4 [-0,6; -0,2]	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet, ændring												
1	Randomised trial	Not serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Not serious	None	509	266	-	0,29 [0,15; 0,44]	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Serious adverse events (antal)												
3	Randomised trials	Not serious ^a	Not serious	Serious ^c	Not serious	None	68/882 (7,7 %)	41/578 (7,1 %)	1,19 [0,50; 2,84] 0,93 [0,59; 1,48] 1,56 [0,58; 4,22]	1,1 [-4,4; 6,5] 0,9 [0,6; 1,5] 1,6 [0,6; 4,2]	⊕⊕⊕○ MODERAT	IMPORTANT
Frafald												
3	Randomised trials	Not serious ^a	Not serious ^c	Serious ^c	Not serious	None	83/882 (9,4 %)	55/582 (9,4 %)	0,98 [0,45; 2,15] 0,93 [0,64; 1,34] 0,42 [0,08; 2,09]	-0,2 [-6,1; 5,8] -0,9 [-5,2; 3,4] -2,7 [-7,5; 2,1]	⊕⊕⊕○ MODERAT	IMPORTANT
Sygefravær (ændring, antal dage) - not reported												
0												IMPORTANT
<i>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; RR: risk difference; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference</i> <i>*Hele ITT-populationen fra QUEST studiet</i> <i>a. Studiet/studierne vurderes at være metodisk velgennemført i forhold til randomisering, blinding og dataindsamling. Dog vurderes der at være risiko for selektionsbias, idet der er ændret på effektmålene efter afslutning af dataindsamlingen. Dette vurderes imidlertid ikke at medføre høj risiko for bias i denne sammenhæng, da de effektmål der er medtaget, er prædefinerede i protokollen.</i> <i>b. Kun et studie ligger til grund for dette effektmål. Der nedgraderes for inkonsistens, idet det ikke ud fra ét studie kan vurderes, om data fra flere studier ville have vist et ensartet resultat, eller om dette studie er ekstremt.</i> <i>c. Generelt er der i studierne manglende systematisk udredning for svær astma, og studiepopulationerne inkluderer patienter med moderat astma. Dette svarer ikke direkte til danske forhold. Derfor nedgraderes ét niveau for indirekthed.</i> <i>d. Konfidensintervallet er bredt og indeholder estimater, der ville føre til forskellige konklusioner. Derfor nedgraderes for unøjagtighed.</i> <i>e. Der er en vis inkonsistens i punktestimaterne, som muligvis skyldes en lav eventrate i ét af studierne. Der er dog tilstrækkelig konsistens, når konfidensintervallet tages i betragtning, derfor nedgraderes ikke for inkonsistens.</i>												

GRADE-profil omalizumab vs. placebo/standardbehandling

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Uøjagtighed	Andre overvejelser	Omalizumab	Komparator	Relativ: RR [95 % CI]	Absolut, RD [95 % CI]		
Årlig eksacerbationsrate, reduktion												
3	Randomised trials	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	Not serious	None	657	578	0,56 [0,41; 0,76] 0,42 [0,31; 0,57] 0,41 [0,29; 0,58]	0,4 0,5 1,8	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Risk ratio: andel der opnår 0 eksacerbationer												
12	Randomised trials	Serious ^a	Not serious ^c	Serious ^b	Not serious	None	1421/1846 (77 %)	1220/1724 (71 %)	Range: 0,71 – 1,26	Range: -19 % to 18 %	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Peroral vedligeholdelsebehandling med kortikosteroid												
0												CRITICAL
Gennemsnitlig ændring i lungefunktion, FEV ₁												
7	Randomised trials	Serious ^a	Serious ^d	Serious ^b	Serious ^c	None	982	773	-	Range: -85 to 310 mL	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Astmakontrol, ændring (ACQ)												
1	Randomised trial	Serious ^a	Serious ^f	Serious ^b	Not serious	None	1220	1067	-	-0,2 [-0,4; 0,1]	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet, ændring												
4	Randomised trials	Serious ^a	Not serious	Serious ^b	Not serious	None	1002	977	-	Range: 0,25 to 0,45	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Serious adverse events (antal patienter)												
13	Randomised trials	Serious ^a	Not serious ^g	Serious ^b	Not serious	None	188/2746 (6,8 %)	182/2419 (7,5 %)	-	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Frafald												
15	Randomised trials	Serious ^a	Serious ^h	Serious ^b	Not serious	None	302/2885 10,5 %	360/2573 14 %	Range 0,31 to 8,31	Range -13,7 to 6,8 %	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Sygefravær (ændring, antal dage)												
0												IMPORTANT
<i>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; RD: risk difference; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference</i> <i>a. Der er risiko for bias i relation til randomiseringsproceduren og blindingen i studiet/studierne. Der nedgraderes derfor for risiko for bias.</i> <i>b. Generelt er der i studierne manglende systematisk udredning for svær astma, og studiepopulationerne inkluderer patienter med moderat astma. Dette svarer ikke direkte til danske forhold. Derfor nedgraderes ét niveau for indirekthed.</i> <i>c. Der er en vis inkonsistens i estimaterne på grund af ét studie, som skiller sig ud: Murkherjee 2019, som er et meget lille studie (11 patienter i alt). Resultaterne herfra vurderes at vægte meget lavt i den samlede vurdering og estimaterne er ikke medtaget i evidensprofilen. Den øvrige inkonsistens mellem studierne vurderes at kunne forklares ved varierende studievarighed. Derfor er der ikke nedgraderet for inkonsistens.</i> <i>d. Der er en vis inkonsistens i estimaterne, som ikke umiddelbart kan forklares. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>e. Konfidensintervallet er bredt, og indeholder estimater, der ville føre til forskellige konklusioner. Derfor nedgraderes ét niveau for uøjagtighed.</i> <i>f. Kun ét studie ligger til grund for dette effektmål. Der nedgraderes for inkonsistens, idet det ikke ud fra ét studie kan vurderes, om data fra flere studier ville have vist et ensartet resultat, eller om dette studie er ekstremt.</i> <i>g. Der er en vis inkonsistens mellem resultaterne fra de inkluderede studier, som ikke umiddelbart kan forklares. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>h. Ved visuel inspektion vurderes der at være heterogenitet, som ikke umiddelbart kan forklares. Der nedgraderes derfor for inkonsistens.</i>												