

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af benralizumab til behandling af svær, eosinofil astma

Handelsnavn	Fasenra
Generisk navn	Benralizumab
Firma	AstraZeneca AB
ATC-kode	R03DX10
Virkningsmekanisme	Benralizumab er et monoclonalt antistof rettet mod interleukin 5 (IL-5) receptor. 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 receptorer medfører dermed en reduktion i antallet af eosinofile granulocytter, resulterende i bedre sygdomskontrol.
Administration/dosis	Benralizumab administreres ved en forfyldt injektionssprøjte. Den anbefalede dosis er 30 mg ved subkutan injektion hver 4. uge for de første 3 doser, dernæst hver 8. uge.
Forventet EMA-indikation	Tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med svær, eosinofil astma, der er ukontrolleret trods højdosis inhalationssteroid samt langtidsvirkende $\beta$ 2-agonist. <i>(“Fasenra is indicated as an add-on maintenance treatment in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting <math>\beta</math>-agonists.”)</i>
Godkendelsesdato	13. december 2017
Offentliggørelsesdato	13. december 2017
Dokumentnummer	11402
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Benralizumab.....	6
3	Klinisk spørgsmål .....	6
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder benralizumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?.....	7
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål .....	8
	Vigtige effektmål.....	9
	Mindre vigtige effektmål.....	10
4	Litteratursøgning .....	10
5	Databehandling/analyse.....	12
6	Referencer .....	14
7	Bilag: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	15

## Forkortelser

ACQ 5:	Asthma Control Questionnaire (astmakontrolspørgeskema)
ACT:	Asthma Control Test
AQLQ:	Asthma Quality of Life Questionnaire (astmalivskvalitetsspørgeskema)
ATS:	American Thoracic Society
CI:	Konfidensinterval
DLS:	Dansk Lungemedicinsk Selskab
EMA:	European Medicines Agency
ERC:	European Respiratory Society
FEV1:	Forced Expiratory Volume (forceret ekspirationsvolumen) på 1 sekund
GINA:	Global Initiative of Asthma
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System (System til vurdering af evidens)
HR:	Hazard Ratio
ICS:	Inhaleret corticosteroid
IL5:	Interleukin 5
LABA:	Long-acting beta2-agonist
LTRA:	Leukotrinreceptor antagonist
MD:	Mean Difference (gennemsnitlig forskel)
NO:	Nitrogenoxid
OCS:	Oral kortikosteroid
OR:	Odds Ratio
PICO:	Population, Intervention, Comparator (sammenligning) og Outcome (effektmål)
RR:	Relativ Risiko
SABA:	Short-acting beta2-agonist
SAEs:	Serious adverse events (alvorlige bivirkninger)
SD:	Standardafvigelse
SMD:	Standardized Mean Difference (standardiseret gennemsnitlig forskel)

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af benralizumab med henblik på generel ibrugtagning til patienter med svær, eosinofil astma. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende benralizumab modtaget den 15. november 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af benralizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem benralizumab vs. mepolizumab af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

**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). Symptomer kan optræde hele døgnet, og de kan svinde spontant eller efter specifik behandling. Fysiologisk er astma kendetegnet ved en reversibel, obstruktiv lungefunktionsnedsættelse, hvor lungefunktionen meget ofte vil være normal, når patienten ikke har symptomer. Stor astmasymptombyrde medfører generelle symptomer som påvirket søvn, træthed, uoplagthed, koncentrationsbesvær og nedsat selvværd og livskvalitet [1]. Astma kan debutere i alle aldre, men oftest i barndom eller ungdom. Debut før puberteten er associeret med en større sandsynlighed for, at astmaen har en allergisk komponent. Både arvelige og miljømæssige faktorer er af betydning for udvikling af astma [1]. Astma er hyppigst en selvstændig sygdom, men kan optræde som element i systemsygdomme.

Astma er en hyppigt forekommende kronisk sygdom i Danmark hos både børn og voksne. I dag vurderes det, at 7-11 % af den danske population har astma [1]. Prævalensen af **svær astma** er estimeret til at udgøre 5-15 % af alle patienter med astma [2]. Der indlægges ca. 1.500 patienter med akut astma om året i Danmark. Mildere tilfælde af akut astma, som håndteres af vagtlæge eller skadestue, er langt hyppigere [3].

**Astmadiagnosen** stilles på baggrund af karakteristiske symptomer og påvisning af variabel luftvejsobstruktion. Der findes ikke en gylden standard, som i alle sammenhænge kan stille diagnosen astma. Almindeligvis anvendes spirometri med reversibilitet, dvs. stigning i lungefunktionen efter enten hurtigvirkende, inhaleret betaagonist eller behandlingsforsøg med inhaleret eller systemisk kortikosteroid eller induktion af luftvejsobstruktion ved bronkiale provokationstest med anstrengelse, hyperventilation eller inhalation af metacholin eller mannitol. Der er mange differentialdiagnoser, hvor hyppigheden varierer med patientens alder og symptombillede [1,4]. Når astmadiagnosen stilles, skal omfanget og betydningen af eventuelle komorbiditeter og triggers (f.eks. allergi, røg, irritanter) beskrives. Sammenfattet bør alle astmapatienter udover farmakologisk behandling tilbydes astmauddannelse, behandles for og rådgives om komorbiditeter og modificerbare risikofaktorer samt udredes og behandles for allergi.

To adskilte begreber er centrale i håndteringen af astma. **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, behov for anfaldsmedicin, mens den fremtidige risiko vurderes ud fra bl.a. lungefunktion og evt. tidligere eksacerbationer [5]. 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. En patient kan således godt have mild, ukontrolleret astma.

**Eosinofil astma** er en undertype af astma, som er forbundet med øget antal eosinofile celler i luftvejsslimhinder. Der findes ingen tilgængelige metoder til direkte påvisning heraf i daglig klinisk praksis. I forskningsammenhæng kan eosinofil luftvejsinflammation påvises ved kikkertundersøgelse (bronkoskopi) med vævsprøver eller ved induceret sputum, hvor luftvejssekret analyseres for eosinofilkoncentration. Eosinofil luftvejsinflammation er positivt associeret til antallet af eosinofile celler i perifert blod og til koncentration af nitrogenoxid (NO) i udåndingsluft, som dermed kan bruges som proxyvariable [4]. Til svær, refraktær, eosinofil astma er en yderligere behandlingsmulighed tillægsterapi med mepolizumab (Nucala) eller reslizumab (Cinqaero), som begge er antistoffer rettet mod interleukin 5 (IL-5) [5]. 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 medfører dermed en reduktion i antallet af eosinofile granulocytter, resulterende i bedre sygdomskontrol.

## 2.1 Nuværende behandling

Global Initiative of Asthma (GINA) opdeler den medikamentelle astmabehandling i fem trin (se tabel 1) [5]. Der justeres op og ned i trin afhængig af astmakontrol. Inhalationssteroider udgør hjørnестenen i astmabehandlingen (trin 2-5), og man skelner mellem tre dosisintervaller: lav dosis, middel dosis og høj dosis. Inhalationsbehandling står helt centralt i den farmakologiske behandling af astma, og korrekt anvendelse er derfor af stor betydning.

Tabel 1: Behandlingstrin ved astma, oversat fra Global Initiative for Asthma 2017 report [5]

	<b>Trin 1</b>	<b>Trin 2</b>	<b>Trin 3</b>	<b>Trin 4</b>	<b>Trin 5</b> (Specialistopgave)
<i>Foretrukne forebyggende medicin</i>		Overvej lav dosis ICS	Lav dosis ICS/LABA**	Medium/høj dosis ICS/LABA	Tillæg: Tiotropium*†, anti-IgE, anti-IL5*
<i>Andre muligheder for forebyggende medicin</i>	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
<i>Anfaldsmedicin</i>	SABA		SABA pn eller lav dosis ICS/formoterol <sup>π</sup>		
<p>ICS: Inhaleret corticosteroid, LABA: Long-acting beta2-agonist, LTRA: Leukotrinreceptorantagonist, OCS: Oral corticosteroid, SABA: Short-acting beta2-agonist.</p> <p>*: Ikke for børn under 12 år.</p> <p>** : 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.</p> <p>***: 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</p> <p>π: 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.</p> <p>†: Tiotropium som Respimat er en tillægsbehandling for patienter med en historie med exacerbationer, ikke indiceret til børn under 12 år.</p>					

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) definerer **svær astma** i overensstemmelse med ERS (European Respiratory Society)/ATS (American Thoracic Society) guidelines [2,4]: 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 anbefales for at sikre diagnosen, og at den manglende sygdomskontrol ikke skyldes forkert diagnose, manglende adhærens med den ordinerede behandling, behandlelige komorbiditeter eller undgåelige triggers [2].

De fleste patienter med svær astma kan opnå kontrol med behandling på GINA trin 4, eksempelvis med tillæg af LAMA, LTRA og/eller theofyllin. I forbindelse med justering af behandlingen bør det også overvejes, om bedre behandlingseffekt og lavere bivirkningsrisiko, herunder ikke mindst bivirkninger ved systemisk steroid behandling, kan opnås ved valg/tillæg af andre lægemidler inden for samme gruppe af lægemidler, herunder primært valg af inhalationssteroid [4]. Dette kan kræve et intensivt forløb med justering af medicin samt afdækning af modificerbare risikofaktorer og komorbiditet (f.eks. rhinitis, rygning, overvægt, allergeneksposition), sikring af adhærens og oplæring i korrekt inhalationsteknik. Det er vigtigt, at der er fokus på denne del af astmabehandlingen, når rammerne for behandling af svær astma udstikkes [2].

Der vil dog være en mindre andel af patienter, som ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol trods ovenstående tiltag, og som derfor har svær, refraktær astma. For patienter med eosinofil, svær, refraktær astma er der mulighed for tillægsterapi i form af de biologiske lægemidler mepolizumab og reslizumab.

## 2.2 Benralizumab

Benralizumab er et monoclonalt antistof rettet mod interleukin 5 (IL-5) receptor [5]. 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-receptorer medfører dermed en reduktion i antallet af eosinofile granulocytter, resulterende i bedre sygdomskontrol. Benralizumab er indiceret som tillægsbehandling ved svær, refraktær, eosinofil astma, som er ukontrolleret trods behandling med højdosis inhalationssteroid samt langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist.

Benralizumab administreres ved en forfyldt injektionssprøjte. Den anbefalede dosis er 30 mg ved subkutan injektion hver 4. uge for de første 3 doser, dernæst hver 8. uge. Benralizumab anvendes som langtidsbehandling, og bør administreres af en sundhedsprofessionel. Fortsat behandling bør revurderes mindst en gang årligt, baseret på astmasværhedsgrad og eksacerbationskontrol. Benralizumab skal opbevares ved 2-8°C.

## 3 Klinisk spørgsmål

Nedenfor beskrives det kliniske spørgsmål, som danner grundlag for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af benralizumab til behandling af svær, eosinofil astma. Der er valgt én komparator, mepolizumab, da evidensen for dette lægemiddel er baseret på studier hvor populationen bedst relaterer sig til danske forhold.

Da benralizumab er en tillægsbehandling til svær refraktær astma, vil der være en underliggende behandling, som kaldes "standardbehandling". Ved betegnelsen "standardbehandling" menes i relation til svær astma: høj dosis inhalationssteroid samt en anden forebyggende behandling (langtidsvirkende beta2-agonist, leukotrien antagonist, langtidsvirkende antikolinergikum eller theofyllin eller fast behandling med

peroralt steroid). Standardbehandlingen ønskes ikke undersøgt som intervention eller som komparator af Medicinrådet. Delkomponenter af en standardbehandling kan dog i visse tilfælde være et effektmål, f.eks. hvis formålet er at reducere forbruget af øvrige typer medicin.

Der findes ikke en generel definition for svær, refraktær astma, og derfor vil der fremadrettet i denne protokol benyttes udtrykket "svær astma" om den patientpopulation, der undersøges.

### 3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder benralizumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?

#### Population

Patienter > 18 år med svær, eosinofil astma.

#### Intervention

Benralizumab 30 mg ved subkutan injektion hver 4. uge for de første 3 doser, dernæst hver 8. uge (+ standardbehandling).

#### Komparator

Mepolizumab (+ standardbehandling).

### 3.2 Valg af effektmål

Valg af de kliniske effektmål og dertilhørende vigtighed og mindste kliniske relevante forskelle er truffet på baggrund af fagudvalgets vurdering af relevans for sygdommen og behandlingen for patienter med svær astma. For alle effektmål vurderes forskellen i opnået effekt mellem intervention og komparatorer.

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), rate ratio, odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 2: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
<b>Mortalitet<sup>5</sup></b>	Kritisk		
<b>Eksacerbationsrate</b>	Kritisk	1. Gennemsnitlig reduktion i årlige antal eksacerbationer	1. Minimum reduceret med 0,5 årlig eksacerbation
		2. Andel af patienter som opnår 0 årlige eksacerbationer	2. 10 procentpoint
<b>Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid</b>	Kritisk	1. Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis (vedligeholdelsesbehandling)	1. 20 % (dog minimum 2,5 mg prednisolon ækvivalent)
		2. Andel af patienter som bliver helt fri for vedligeholdelsesbehandling med peroral kortikosteroid	2. 5 procentpoint
		3. Andel af patienter som opnår ≥ 50 % reduktion af peroral kortikosteroid	3. 10 procentpoint

<b>Lungefunktion FEV<sub>1</sub></b>	Vigtig	1. Gennemsnitlig ændring i lungefunktion	1. 200 ml for voksne
		2. Andelen af patienter der opnår en forbedring på 200 ml (voksne)	2. 15 procentpoint
<b>Astmakontrol</b>	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i astmakontrol. I prioriteret rækkefølge ønskes data fra: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACQ 5 (Asthma Control Questionnaire)</li> <li>• ACT (Asthma Control Test)</li> <li>• Andre lignende spørgeskemaer</li> </ul>	ACQ: 0,5 ACT: 3
<b>Livskvalitet</b>	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i livskvalitet. I prioriteret rækkefølge ønskes data fra: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)</li> <li>• Øvrige skemaer</li> </ul>	AQLQ: 0,5
<b>Serious adverse events (SAEs)</b>	Vigtig	Den samlede forekomst (antal) af SAEs	5 procentpoint for den samlede forekomst af SAEs
		Specifikke undertyper af SAEs, herunder anafylaksi, vurderes, ift. om det præsenterer sig ensartet mellem grupperne	Der angives ikke en klinisk relevant forskel for forekomsten af specifikke SAEs (se afsnit 3.5)
<b>Frafald af patienter i studier</b>	Vigtigt	Andel af patienter som er frafaldet ved studiets afslutning (forskul mellem "intention to treat"-populationen og afsluttede patienter)	10 procentpoint
<b>Sygefravær</b>	Vigtigt	Gennemsnitligt antal sygedage pr. år – dage hvor pt. ikke kan gå i skole eller på arbejde	5 dage per år
<b>Eosinofil count</b>	Mindre vigtigt		
<b>Adverse events</b>	Mindre vigtigt		

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

§ Mortalitet anses altid for at være et kritisk effektmål, om end ikke et effektivt effektmål i vurderingen af biologiske lægemidler inden for svær astma. Astmarelateret død indtræder sjældent, og det anslås derfor ikke, at dette effektmål vil give nogen relevant information til vurderingen af et nyt lægemiddel. I forhold til sikkerhed indgår det i effektmålet vedr. alvorlige uønskede hændelser (SAEs). Mortalitet vil derfor ikke optræde som et særskilt effektmål i vurderingen af lægemidlet.

### Kritiske effektmål

**Eksacerbationsrate:** Eksacerbationer er akutte astmaforværringer, der medfører stort ubehag for patienten og er en potentielt livstruende tilstand. En eksacerbation defineres som en ikkeplanlagt astmarelateret kontakt med læge, som fører til indlæggelse eller oral kortikosteroidbehandling. For børn defineres det som enhver form for akut astmarelateret kontakt med læge, som medfører en intervention. En reduktion i antallet af eksacerbationer betragtes derfor som et kritisk effektmål for vurderingen af et præparat til behandling af svær astma. Der findes ikke et anerkendt mål for den mindste klinisk relevante forskel i eksacerbationsrate [6]. Den mindste klinisk relevante forskel i absolutte tal skal dog være en forskel på minimum 0,5 årlig eksacerbation i gennemsnit mellem grupperne.

Herudover har fagudvalget vurderet, at det udover en gennemsnitlig betragtning vil være relevant at se på andelen af patienter, der bliver helt fri for eksacerbationer (0 årlige eksacerbationer). Da dette som oftest er meget syge mennesker, som således kan blive helt fri for eksacerbationer, blev det vurderet af fagudvalget, at en forskel mellem grupperne på 10 procentpoint er klinisk relevant.



En forskel på 10 procentpoint betyder, at man vil anse det for at være klinisk relevant, hvis f.eks. > 20 % bliver helt fri for eksacerbationer i interventionsgruppen, mens det kun er tilfældet for < 10 % i komparatorgruppen. I det tilfælde, at man har 100 patienter, vil det svare til 10 personer i absolutte tal.

Af fagudvalget vurderes det, at den gennemsnitlige patient, der indstilles til behandling med biologiske lægemidler, har minimum 2 årlige eksacerbationer.

**Peroral vedligeholdelsesbehandling med systemisk kortikosteroid** er forbundet med en lang række bivirkninger. En andel af patienter med svær astma modtager periodevis kontinuerlig vedligeholdelsesbehandling med oral kortikosteroid for at bedre sygdomskontrol eller reducere eksacerbationsraten. Det er derfor relevant at undersøge, om anvendelsen af biologiske lægemidler til svær astma muliggør en reduktion i behandling med oral kortikosteroid uden øgning af eksacerbationsraten. Måleenheden for effektmålet er den procentvise reduktion i den gennemsnitlige daglige dosis. En forskel mellem grupperne på 20 % i reduktion af den gennemsnitlige daglige steroiddosis anses for at være klinisk relevant. Den mindste klinisk relevante forskel i absolutte tal skal dog minimum være 2,5 mg prednisolon ækvivalent per dag i gennemsnit mellem grupperne.

Der ønskes herudover viden om, hvor stor en andel af patienter der helt kan undvære den perorale vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroider. En forskel mellem interventionen og komparator på 5 procentpoint anses her for at være klinisk relevant.

En forskel på 5 procentpoint betyder, at man vil anse det for at være klinisk relevant, hvis f.eks. > 15 % bliver helt fri for oral steroid vedligeholdelsesbehandling i interventionsgruppen, mens det kun er tilfældet for < 10 % i komparatorgruppen. I det tilfælde, at man har 100 patienter, vil det svare til 5 personer i absolutte tal.

Fagudvalget vurderede desuden at andelen af patienter som opnår  $\geq 50$  % reduktion af peroral vedligeholdelsesbehandling med systemisk kortikosteroid er et relevant effektmål, idet en sådan reduktion ville betyde færre bivirkninger. En forskel mellem interventionen og komparator på 10 procentpoint anses her for at være klinisk relevant.

Af fagudvalget vurderes det, at den gennemsnitlige patient, der behandles med peroralt steroid i vedligeholdelsesbehandling, har en daglig dosis på < 10 mg prednisolon ækvivalent.

### *Vigtige effektmål*

En nedsat **lungefunktion** målt ved FEV<sub>1</sub> er associeret med øget risiko for eksacerbationer og nedsat livskvalitet. At bevare en normal lungefunktion er et af målene for astmabehandling. Lungefunktion er et af flere mål for astmakontrol og betragtes i denne protokol som et vigtigt effektmål for vurderingen af et præparat til behandling af svær astma. Den mindste klinisk relevante forskel i lungefunktionstest er ikke klarlagt inden for astma. For FEV<sub>1</sub> er det i litteraturen beskrevet at ligge mellem 100-230 ml for voksne [7,8]. Samtidig definerer man en ændring på 200 ml i FEV<sub>1</sub> som en positiv bronchodilator reversibility-test for voksne. Data ønskes opgjort på to måder: 1) Den gennemsnitlige forskel i ændringen af lungefunktion mellem intervention og komparator med mindste klinisk relevante forskel på 200 ml for voksne. 2) Andelen af patienter der opnår en ændring på den mindste klinisk relevante forskel på 200 ml for voksne. Her anses 15 procentpoints forskel mellem grupperne for at være klinisk relevant.

**Astmakontrol** er målet for behandlingen, og behandlingen optrappes, hvis astmakontrollen ikke er tilstrækkelig på det pågældende behandlingstrin. Daglige symptomer er en del af astmakontrolspørgeskemaer og kan give et indtryk af, hvor generet den enkelte patient er i sin dagligdag.

Flere forskellige spørgeskemaer bruges til vurdering af astmakontrol. Astma Control Questionnaire 5 (ACQ5) er det mest brugte i den internationale litteratur, og der ønskes derfor primært data fra dette. Astma Control Test (ACT) er også et anvendt redskab, og data herfra vil blive anvendt, i tilfælde hvor ACQ5-data ikke er til rådighed. Data fra øvrige astmakontrolspørgeskemaer medtages, hvis ACQ5 eller ACT ikke er anvendt. Mindste klinisk relevante forskelle er defineret i de enkelte måleredskaber og er 0,5 for ACQ [5]. For ACT er den klinisk relevante forskel 3 point [5]. Der ønskes data på den gennemsnitlige forskel i ændringen af astmakontrol mellem intervention og komparator.

**Livskvalitet** måles inden for astma med det såkaldte Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). I praksis er dette det mest brugte mål for livskvalitet i relation til astma, og derfor foretrækkes data herfra frem for data fra generiske spørgeskemaer om livskvalitet (f.eks. EQ5D). Den mindste kliniske forskel er defineret i redskabet og er 0,5 [9]. Der ønskes data på den gennemsnitlige forskel i ændringen af livskvalitet mellem intervention og komparator.

**Serious adverse events (SAEs)** er i sagens natur alvorlige. Fagudvalget har vurderet, at SAEs er et vigtigt effektmål for behandling af svær astma med biologiske lægemidler. SAEs defineres som enhver hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Forekomsten af SAEs vurderes ikke som værende kritisk i dette projekt, idet øvrige vigtige effektmål vurderes at have større betydning for denne patientgruppe. For den samlede forekomst af SAEs anses en forskel mellem grupperne på 5 procentpoint for at være klinisk relevant. Fagudvalget vil desuden vurdere forekomsten af specifikke undertyper af SAEs, herunder forekomsten af anafylaktisk shock. Grundet graden af alvorlighed af f.eks. anafylaktisk shock og den sjældne forekomst af specifikke undertyper af bivirkninger kan der ikke sættes en retvisende grænse for, hvornår en forskel er klinisk relevant. Den kliniske relevans af en evt. forskel mellem lægemidler vil blive vurderet efterfølgende af fagudvalget.

**Frafald af patienter i studier** betragtes som et samlet udtryk for tyngden af bivirkninger og effekten af behandlingen og giver samtidig et indtryk af, hvor mange patienter der vil kunne gennemføre behandlingen med lægemidlerne i den kliniske hverdag. En forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses for klinisk relevant.

**Sygefravær** er et vigtigt og patientrelevant mål. Fagudvalget vurderer, at det at kunne passe sin skole/sit arbejde er af stor psykologisk og økonomisk betydning for den enkelte patient. Sygefraværet berøres delvist i spørgeskemaer for livskvalitet og astmakontrol, men da dette specifikke element anses for at være af specielt stor vigtighed, vurderes det som et separat effektmål. En forskel mellem grupperne på 5 dage anses for at være klinisk relevant, og det ønskes opgjort i antal sygefraværsdage per år.

#### *Mindre vigtige effektmål*

**Eosinofil count** i blodet er en surrogatmarkør og anses for mindre vigtigt.

**Adverse events** er i denne forbindelse vurderet af fagudvalget til at være mindre vigtigt.

## 4 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra

de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

### Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library). Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Sygdommen afgrænses til det overordnede *asthma* og ikke f.eks. *severe asthma*, da denne betegnelse ikke anvendes konsistent i den internationale litteratur. Stoffernes generiske navne *benralizumab*, *mepolizumab* inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne: *Fasenra*, *Nucala*. Vær opmærksom på forskellige stavemåder. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

<p><b>Lægemiddel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Benralizumab</b></li> <li>• <b>Fasenra</b></li> </ul> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>Indikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Astma</b></li> </ul> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i></p>		
<p><b>Komparator</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mepolizumab</b></li> <li>• <b>Nucala</b></li> </ul>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under hvert klinisk spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages.

Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare de relevante effektmål for det kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For alle effektmål skal både absolut og relativ forskel angives. Den relative forskel vil være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Herunder en vurdering af om studierne er homogene nok til at kunne sammenlignes i en metaanalyse. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier.

Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Referencer

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: Diagnostik hos voksne. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2008. s. 5.
2. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2016. s. 4.
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Akut Astma. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2013. s. 2.
4. 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.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2017.
6. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal Clinically Important Differences in Pharmacological Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):250–5.
7. Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kerckmar CM, Kraft M, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3 Suppl):S65-87.
8. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J.* 1999;14:23–7.
9. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE, L'Archeveque J, Cote J, et al. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(1):81–7.

## 7 Bilag: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende svær astma

Navn	Udpeget af
Uffe Christian Heitmann Bødtger, formand <i>Overlæge, ph.d., forskningslektor</i>	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Kirsten Sidenius <i>Praktiserende speciallæge, ph.d.</i>	Udpeget af formanden
Pernille Hauschildt <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Hanne Madsen <i>Ledende overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Niels Maltbæk <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lars Pedersen <i>Overlæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Region Hovedstaden
Bo Chawes <i>Afdelingslæge, seniorforsker, dr.med., ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Helena Marjanovic <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Daniel Pilsgaard Henriksen <i>Læge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
2 patienter eller patientrepræsentanter	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

<b>Projekt- og metodeansvarlig:</b> Louise Klokke Madsen Mail: lkm@medicinraadet.dk Tlf.: 21 30 39 47	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<b>Fagudvalgs koordinator:</b> Anette Pultera Nielsen Mail: apn@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 09 77	