

Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma

Medicinrådets anbefalinger

Hvilke voksne patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?

Overvej at anvende omalizumab til voksne patienter med svær, allergisk astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid. Evidenskvaliteten er meget lav.

Fra evidens til anbefaling

Balance mellem klinisk effekt og bivirkninger	Der ses en signifikant og klinisk relevant effekt på kritiske effektmål (eksacerbationsrate og reduktion af oral kortikosteroid (OCS)). Der ses i de fleste studier samtidig en signifikant effekt på vigtige effektmål (lungefunktion, astmakontrol, livskvalitet), som vurderes ikke at opnå klinisk relevans. Der ses ikke en øget mængde af alvorlige uønskede hændelser eller et større frafald i de kliniske studier. Tyngden af bivirkninger er meget lav.
Evidensens kvalitet	Der er meget lav evidenskvalitet for de kritiske effektmål eksacerbationsrate og OCS-reduktion samt på hovedparten af de vigtige effektmål, primært fordi de inkluderede patienter ikke er udredt og behandlet for svær astma i henhold til dansk standard, og da mange studier ikke er dobbeltblindede.
Patientværdier og præferencer	Behandlingen medfører ikke et ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. Anvendelse af omalizumab er forbundet med hyppige hospitalsbesøg, hvilket kan have negative konsekvenser for patienternes dagligdag. De fleste patienter vil være villige til at risikere de beskrevne bivirkninger og et øget tidsforbrug for at forsøge at opnå den beskrevne effekt. Eneste medicinske alternativ til omalizumab til disse patienter er daglig OCS, fraset gruppen med eosinofili, hvor anti-IL-5 er et alternativ. Daglig OCS er forbundet med en stor tyngde af bivirkninger såsom knogleskørhed, sukkersyge, overvægt etc., og det er vigtigt for patienterne, at den samlede mængde af OCS reduceres så meget som muligt for at undgå alvorlige langsigtede bivirkninger. En del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ikke opgjort (ingen ligestilling ved dette spørgsmål).
Andre overvejelser	Opstart af behandling med omalizumab er kun indiceret, såfremt patienten har gennemført systematisk udredning af mulig svær astma, således at diagnosen svær, allergisk astma er sikker, og potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om.

Øvrige forhold

Opstart

Behandling med omalizumab bør overvejes til patienter med svær, allergisk astma, som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [1].
- Behandlingstrin svarende til svær astma i det foregående år, jf. ERS/ATS' retningslinjer [2], det vil sige kombinationsbehandling med højdosis ICS samt en eller flere tillægsbehandlinger og/eller fast behandling med OCS.
- Allergisk astma: påvist sensibilisering overfor et helårsallergen ved priktest og/eller måling af forhøjede specifikke IgE-antistoffer ($> 0,35$ kU/L) samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet.
- ≥ 2 årlige eksacerbationer OG/ELLER daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af omalizumab monitoreres 4 måneder efter opstart med henblik på vurdering af bivirkninger og umiddelbar vurdering af effekt på OCS-reduktion, astmakontrol og livskvalitet. Efter 12 måneder monitoreres med henblik på vurdering af behandlingseffekt på antal årlige eksacerbationer, og der tages stilling til, om behandlingen kan fortsætte eller bør seponeres. Hvis behandlingen fortsættes, monitoreres hvert år.

Patienten bør ses af sin speciallæge mindst to gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Kriterier for seponering af behandling

Omalizumab bør seponeres ved manglende effekt. Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Denne vurdering bør tage udgangspunkt i, om patienten har oplevet et fald på > 25 % i årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation), og/eller om patienten har kunnet reducere sit forbrug af OCS med > 20 % (dog > 50 % ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosis og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosis systemisk steroid svarende til ca. 2,5-5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid.

For patienter, som oplever gavnlige effekt af omalizumab, bør seponering overvejes efter fem år. Såfremt man vælger at lave et seponeringsforsøg, er det vigtigt, at der foretages tæt løbende monitorering med henblik på, om der fortsat er tilstrækkelig sygdomskontrol.

En del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.

Hvilke pædiatriske patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?

Anbefaling

Overvej at anvende omalizumab til børn 6-18 år med svær, allergisk astma med behov for reduktion af eksacerbationer. Evidenskvaliteten er meget lav.

Fra evidens til anbefaling

Balance mellem klinisk effekt og bivirkninger	Der ses en signifikant og klinisk relevant effekt på det kritiske effektmål eksacerbationsrate i det største inkluderede studie. Der ses samtidig en signifikant effekt på de vigtige effektmål astmakontrol og alvorlige uønskede hændelser, men disse opnår ikke klinisk relevans. Der er ingen statistisk signifikant effekt på lungefunktion, livskvalitet, frafald, sygefravær og forbrug af inhalationssteroid. Tyngden af bivirkninger er meget lav.
Evidensens kvalitet	Der er meget lav evidenskvalitet for det kritiske effektmål eksacerbationsrate og på hovedparten af de vigtige effektmål, primært fordi de inkluderede patienter ikke er udredt og behandlet for svær astma i henhold til dansk standard.
Patientværdier og præferencer	Behandlingen medfører ikke et ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. Anvendelse af omalizumab er forbundet med hyppige hospitalsbesøg, hvilket kan have negative konsekvenser for patienternes dagligdag. De fleste patienter vil være villige til at risikere de beskrevne bivirkninger og et øget tidsforbrug for at opnå den beskrevne effekt. Dog er langtidsbivirkninger ved behandlingen ukendte. Eneste medicinske alternativ til omalizumab til disse patienter er højere dosis af inhalationssteroid eller daglig forbrug af oralt steroid. Høje doser af kortikosteroider er forbundet med en stor tyngde af bivirkninger såsom binyrebarkinsufficiens, knogleskørhed, sukkersyge, overvægt etc. For børn gælder det herudover, at det kan påvirke væksthastighed og sluthøjdeprognose. Det er derfor vigtigt for patienterne, at den samlede mængde af kortikosteroider reduceres så meget som muligt for at undgå alvorlige langsigtede bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at en del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ikke opgjort (ingen ligestilling ved dette spørgsmål).
Andre overvejelser	Opstart af behandling med omalizumab er kun indiceret, såfremt patienten har gennemført systematisk udredning af mulig svær astma, således at diagnosen svær, allergisk astma er sikker, og potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om.

Øvrige forhold

Opstart

Behandling med omalizumab bør overvejes til børn 6-18 år med svær, allergisk astma, som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [1].
- Behandlingstrin svarende til svær astma i det foregående år, jf. ERS/ATS' retningslinjer [2], det vil sige kombinationsbehandling med højdosis ICS samt en eller flere tillægsbehandlinger.
- Allergisk astma: påvist sensibilisering overfor et helårsallergen ved priktest og/eller måling af forhøjede specifikke IgE antistoffer (> 0,35 kU/L) samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet.
- ≥ 2 årlige eksacerbationer OG/ELLER daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af omalizumab monitoreres 4 måneder efter opstart med henblik på vurdering af bivirkninger og umiddelbar vurdering af effekt på ICS-reduktion, astmakontrol og livskvalitet. Efter 12 måneder monitoreres med henblik på vurdering af behandlingseffekt på antal årlige eksacerbationer, og der tages stilling til, om behandlingen kan fortsætte eller bør seponeres. Hvis behandlingen fortsættes monitoreres hvert år.

Børnene/de unge ses af specialsygeplejerske og eventuelt også af speciallæge ved hver injektion. Der bør være fast kontrol mindst 2 gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Kriterier for seponering af behandling

Omalizumab bør seponeres ved manglende effekt, eller ved uacceptable bivirkninger. Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Denne vurdering bør tage udgangspunkt i, om patienten har oplevet et fald på > 25 % årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation) og/eller opnået > 20 % i OCS (dog > 50 % ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosis og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosis systemisk steroid svarende til ca. 2,5-5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid.

For patienter, som oplever gavnlig effekt af omalizumab, bør seponering overvejes efter 5 år. Såfremt man vælger at lave et seponeringsforsøg, er det vigtigt, at der foretages tæt løbende monitorering med henblik på, om der fortsat er tilstrækkelig sygdomskontrol.

En del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.

Hvilke voksne patientgrupper med svær, eosinofil astma bør tilbydes anti-IL-5-behandling?

Anbefaling

Anvend anti-IL-5 i form af mepolizumab eller reslizumab til patienter med svær, eosinofil astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid. Evidenskvaliteten er moderat.

Fra evidens til anbefaling

Balance mellem klinisk effekt og bivirkninger	Der ses en klinisk relevant effekt på kritiske effektmål (eksacerbationsrate og reduktion af oral kortikosteroid (OCS)). Der ses en samtidig positiv og statistisk signifikant effekt på vigtige effektmål (lungefunktion, astmakontrol, livskvalitet og alvorlige uønskede hændelser), men disse opnår ikke klinisk relevans. Tyngden af bivirkninger er meget lav.
Evidensens kvalitet	Moderat. Der er moderat evidenskvalitet for det kritiske effektmål eksacerbationsrate og på hovedparten af de vigtige effektmål.
Patientværdier og præferencer	Behandlingen medfører ikke et ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. Anvendelse af anti-IL-5 er forbundet med hyppige hospitalsbesøg, hvilket kan have negative konsekvenser for patienternes dagligdag. De fleste patienter vil være villige til at risikere de beskrevne bivirkninger og et øget tidsforbrug for at opnå den beskrevne effekt. Eneste medicinske alternativ til anti-IL-5 til disse patienter er daglig OCS. Daglig OCS er forbundet med en stor tyngde af bivirkninger, såsom knogleskørhed, sukkersyge, overvægt etc., og det er vigtigt for patienterne, at den samlede mængde af OCS reduceres så meget som muligt for at undgå alvorlige langsigtede bivirkninger.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ikke opgjort (ingen ligestilling ved dette spørgsmål).
Andre overvejelser	Opstart af anti-IL-5-behandling er kun indiceret, såfremt patienten har gennemført systematisk udredning af mulig svær astma, således at diagnosen svær, eosinofil astma er sikker, og potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om.

Er der en klinisk relevant forskel mellem reslizumab og mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?

Anbefaling

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem mepolizumab og reslizumab, som derfor ligestilles til 80 % af populationen. Evidenskvaliteten er meget lav.

Fra evidens til anbefaling

Balance mellem klinisk effekt og bivirkninger	Ved indirekte sammenligning af de to lægemidler ses ingen klinisk relevant eller statistisk signifikant forskel i effekt på kritiske og vigtige effektmål. Virkningsmekanismen for de to lægemidler er sammenlignelig. Tyngden af bivirkninger er meget lav for begge lægemidler, om end der er lidt større risiko for anafylaksi ved intravenøs behandling med reslizumab.
Evidensens kvalitet	Meget lav. Der er meget lav evidenskvalitet for det kritiske effektmål eksacerbationsrate, og ingen data til sammenligning for det andet kritiske effektmål reduktion i oral kortikosteroid.
Patientværdier og præferencer	Ingen af behandlingerne medfører stort ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. Tidsforbruget på hospitalet er længere ved behandling med reslizumab grundet intravenøs administration.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbrug ved anvendelse af hhv. mepolizumab og reslizumab undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.
Andre overvejelser	Opstart af anti-IL-5-behandling er kun indiceret, såfremt patienten har gennemført systematisk udredning for mulig svær astma, således at diagnosen svær, eosinofil astma er sikker, og potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om.

Øvrige forhold

Opstart

Behandling med anti-IL-5-lægemidlerne mepolizumab og reslizumab anbefales til patienter med svær, eosinofil astma, som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [1].
- Behandlingstrin svarende til svær astma i det foregående år, jf. ERS/ATS' retningslinjer [2], det vil sige kombinationsbehandling med højdosis ICS samt en eller flere tillægsbehandlinger og/eller fast behandling med OCS.
- Eosinofili:
 - blodeosinofile er ≥ 150 celler per mikroliter observeret indenfor den seneste måned inden opstart af behandling med anti-IL-5 eller
 - blodeosinofile ≥ 300 celler per mikroliter er observeret indenfor det seneste år eller
 - 3 % sputum eosinofili er observeret indenfor det seneste år
 - FeNO-niveau kan *ikke* anvendes som proxymål for blod- eller sputum eosinofili
- ≥ 2 årlige eksacerbationer eller daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Skift mellem to anti-IL-5-lægemidler

Det bør være et lægefagligt skøn efter dialog med patienten, hvorvidt den enkelte velbehandlede patient bør skifte til rekommanderede lægemiddel ved ændring af lægemiddelrekommandation.

Hvis der ikke er effekt af det rekommanderede førstevalg, anbefales det til hovedparten af patienterne ikke at forsøge skift til andetvalg.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af anti-IL-5-lægemidler monitoreres 4 måneder efter opstart med henblik på vurdering af bivirkninger og efter 12 måneder med henblik på vurdering af behandlingseffekt, herefter hvert år. DLS' monitoreringsskema bruges til monitorering af effekt og bivirkninger for begge lægemidler:

<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/faglige-dokumenter/skemaer/230-astma-behandlingsprotokol-for-mepolizumab.html>. Patienten bør ses af sin speciallæge mindst 2 gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Kriterier for seponering af behandling

Lægemidlerne bør seponeres ved manglende effekt. Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Denne vurdering bør tage udgangspunkt i om patienten har oplevet et fald på > 25 % årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation) og/eller om patienten har kunnet reducere sit forbrug af OCS med > 20 % (dog > 50 % ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosis og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosis systemisk steroid svarende til ca. 2,5- 5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid. Der er på nuværende tidspunkt ikke noget, der underbygger, at behandlingen kan seponeres hos patienter, som oplever gavnlig effekt, hvorfor behandlingen må betragtes som potentielt livslang.

Proces

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Patienter Andre relevante interessenter
Udarbejdet af	Fagudvalget for svær astma (se Bilag 1: Fagudvalgsmedlemmer og sekretariatets arbejdsgruppe)
Godkendelsesdato	6. december 2017
Offentliggørelsesdato	7. december 2017
Dokumentnummer	11130
Versionsnummer	1.2
Indstilling godkendt af Medicinrådet	1. marts 2017
Projektprotokol godkendt af Medicinrådet	3. maj 2017
Endelig godkendelse af behandlingsvejledningen del 1 vedrørende behandling af svær, eosinofil astma	6. december 2017
Endelig godkendelse af behandlingsvejledningen del 2 vedrørende svær, allergisk astma	7. marts 2018

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.2	20.11.2018	Unøjagtigheder rettet i tabel 17 og 18 (s. 78 og 79), samt i flowdiagram (bilag 5, s. 107).
1.1	08.06.2018	Ændringer i sammensætningen af fagudvalget, se s. 106. Effektmålet 'forbrug af inhalationssteroid' er blevet tilføjet for børn, se s. 20 og s. 48. Ændring i ordlyden de steder hvor behandlingsskift mellem anti-IL-5-lægemidler nævnes.
1.0	07.03.2018	–

Indhold

1	Baggrund.....	13
1.1	Astmapatogenese og prævalens	13
1.2	Diagnose	13
1.3	Sværhedsgrad og sygdomskontrol	13
1.4	Immunologiske subtyper	15
1.5	Lægemidlerne	17
2	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	18
2.1	Kliniske spørgsmål	18
2.1.1	Hvilke voksne patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?	18
2.1.2	Hvilke pædiatriske patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?	19
2.1.3	Hvilke voksne patientgrupper med svær, eosinofil astma bør tilbydes anti-IL-5-behandling?.....	19
2.1.4	Er der en klinisk relevant forskel mellem reslizumab og mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?.....	19
3	Metoder.....	21
3.1	Litteratursøgning	21
3.1.1	Udvælgelse af litteratur.....	21
3.2	Evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	22
4	Evidensgennemgang.....	23
4.1	Hvilke voksne patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?	23
4.1.1	Litteratur.....	23
4.1.2	Studiekarakteristik.....	24
4.1.3	Effektmål.....	24
4.1.4	Evidenskvalitet og GRADE.....	35
4.1.5	Opsummering	38
4.1.6	Diskussion	39
4.1.7	Øvrige forhold.....	40
4.1.8	Medicinrådets anbefaling.....	45
4.2	Hvilke pædiatriske patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?	47
4.2.1	Litteratur.....	47
4.2.2	Studiekarakteristik.....	47
4.2.3	Effektmål.....	47

4.2.4	Evidenskvalitet og GRADE.....	52
4.2.5	Opsummering	55
4.2.6	Diskussion	55
4.2.7	Øvrige forhold.....	56
4.2.8	Medicinrådets anbefaling.....	58
4.3	Hvilke voksne patientgrupper med svær, eosinofil astma bør tilbydes behandling med IL-5-antistoffer?	60
4.3.1	Litteratur.....	60
4.3.2	Studiekarakteristik.....	61
4.3.3	Effekt mål.....	61
4.3.4	Evidenskvalitet og GRADE.....	73
4.3.5	Opsummering	76
4.4	Er der klinisk relevant forskel mellem mepolizumab og reslizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?.....	77
4.4.1	Litteratur.....	77
4.4.2	Studiekarakteristik.....	77
4.4.3	Effekt mål.....	77
4.4.4	Evidenskvalitet og GRADE.....	79
4.4.5	Diskussion	81
4.4.6	Øvrige forhold.....	84
4.4.7	Medicinrådets anbefalinger	88
4.4.8	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	91
5	Referencer	92
6	Bilag	97
6.1	Bilag 1: Fagudvalgsmedlemmer og sekretariatets arbejdsgruppe	97
6.2	Bilag 2: Søgeprotokol - kliniske spørgsmål	99
6.3	Bilag 3: Søgeprotokol for patientværdier og præferencer	101
6.4	Bilag 4: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews.....	104
6.5	Bilag 5: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT.....	105
6.6	Bilag 6: Flowdiagram for PVP.....	106
6.7	Bilag 7: Flowdiagram for retningslinjer	107
6.8	Bilag 8: Inklusionskriterier for litteraturscreening	108
6.9	Bilag 9: Studiekarakteristika, omalizumab voksne	109
6.10	Bilag 10: Baselinekarakteristika, omalizumab voksne.....	113
6.11	Bilag 11: Studiekarakteristika, omalizumab børn.....	116

6.12	Bilag 12: Baselinekarakteristika, omalizumab børn	119
6.13	Bilag 13: Studiekarakteristika, anti-IL-5-studier	120
6.14	Bilag 14: Baselinekarakteristika, anti-IL-5-studier	124
6.15	Bilag 15: Sammenligning af de kliniske farmakologiske aspekter for mepolizumab og reslizumab	125

Forkortelser

ACQ 5:	Asthma Control Questionnaire (astmakontrolspørgeskema)
ACT:	Asthma Control Test
AQLQ:	Asthma Quality of Life Questionnaire (astmalivskvalitetspørgeskema)
ATS:	American Thoracic Society
CADTH:	Canadian Agency for Drugs and Technologies
CI:	Konfidensinterval
CPBAC:	Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
DLS:	Dansk Lungemedicinsk Selskab
EMA:	European Medicines Agency
ERS:	European Respiratory Society
FEV1:	Forced Expiratory Volume (forceret ekspirationsvolumen) på 1 sekund
FVC:	Forceret Vital Kapacitet
GINA:	Global Initiative of Asthma
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HR:	Hazard Ratio
HTA:	Health Technology Assessment
i.v.:	Intravenøs
ICS:	inhaleret kortikosteroid
IL-5:	Interleukin 5
LABA:	Long-acting beta2-agonist
LTRA:	Leukotrinreceptor antagonist
MD:	Mean Difference (gennemsnitlig forskel)
NICE:	National Institute of Clinical Excellence
NO:	Nitrogenoxid
OCS:	Oral kortikosteroid
OR:	Odds Ratio
PICO:	Population, Intervention, Comparator (sammenligning) og Outcome (effekt mål)
PVP	Patientværdier og præferencer
RR:	Relativ Risiko
s.c.:	Subkutan
SABA:	Short-acting beta2-agonist
SAE's:	Serious adverse events (alvorlige bivirkninger)
SD:	Standardafvigelse
SGRQ:	St. George Respiratory Questionnaire
SLIT:	Sublingual specifik immunterapi
SMD:	Standardized Mean Difference (standardiseret gennemsnitlig forskel)

1 Baggrund

1.1 Astmapatogenese og prævalens

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 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 [3]. Astma debuterer ofte i barndom eller ungdom, men kan debutere i alle aldre. Ved symptomer i tidlig barndom, der fortsat er til stede ved skolestart, er der en større sandsynlighed for, at astmaen har en allergisk komponent [4]. Både arvelige og miljømæssige faktorer er af betydning for udvikling af astma [3]. 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 [3]. Prævalensen af **svær astma** er estimeret til at udgøre 5-15 % af alle patienter med astma [5]. 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 [6].

1.2 Diagnose

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. Børn < 6 år kan sjældent medvirke til spirometri, hvorfor diagnosen primært stilles på karakteristiske symptomer og respons på behandlingsforsøg. Helkropspletysmografi med måling af luftvejsmodstand kan anvendes fra ca. 3-årsalderen [7] og er tilgængelig på de fleste børneafdelinger.

Der er mange differentialdiagnoser, hvor hyppigheden varierer med patientens alder og symptombillede [3,8]. 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.

1.3 Sværhedsgrad og sygdomskontrol

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 (se Tabel 1), mens den fremtidige risiko vurderes ud fra bl.a. lungefunktion og evt. tidligere eksacerbationer [9]. 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.

Tabel 1: Vurdering af astmakontrol hos voksne og børn, oversat fra Global Initiative for Asthma 2017 report [9]

	Velkontrolleret	Delvis kontrol	Manglende kontrol
Dagsymptomer mere end 2 gange om ugen?	Ingen af disse	Ja til 1-2 af disse	Ja til 3-4 af disse
Begrænsning af aktiviteter pga. astma?			
Natlige symptomer?			
Behov for anfaldsmedicin mere end 2 gange om ugen?			

Global Initiative of Asthma (GINA) opdeler den medikamentelle astmabehandling i fem trin (se Tabel 2) [9]. Der justeres op og ned i trin afhængig af astmakontrol. Inhalationssteroider udgør hjørnesteinen 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 af stor betydning, da en større andel af astmatikere ikke inhalerer deres medicin korrekt.

Tabel 2: Behandlingstrin ved astma, oversat fra Global Initiative for Asthma 2017 report [9] 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 $\bar{\tau}$, anti-IgE, anti-IL-5*
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* $\bar{\tau}$ 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.

$\bar{\tau}$: Tiotropium som Respimat er en tillægsbehandling for patienter med en historie med eksacerbationer. Tiotropium som Respimat kan, jf. GINA, anvendes til børn > 12 år i Astma trin 4 og 5. og der foreligger studier herfor, mens dette i Danmark ikke er godkendt til behandling af børn under 18 år og derfor betragtes som off-label-behandling ikke indiceret til børn under 12 år.

Tabel 3: Høj dosis ICS (daglig dosis) adapteret fra GINA 2017 report [9] samt pro.medicin.dk

Lægemiddel	Daglig dosis (μg)	
	Voksne og børn > 12 år	Børn (6-11 år)
Beclometason HFA	> 400	> 200
Beclometason inh.pulver	> 1.000	> 400
Budesonid inh.pulver	> 800	> 400
Ciclesonid	320-1.280	Ikke godkendt
Fluticason furoat	200	Ikke godkendt
Fluticason propionat inh.spray	> 500	> 500
Fluticason propionat inh.pulver	> 500	> 400
Mometasonfuroat	> 800	> 400

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) definerer svær astma i overensstemmelse med ERS (European Respiratory Society)/ATS (American Thoracic Society) guidelines [5,8]: astma som gennem minimum det sidste år har krævet behandling med høj dosis inhalationssteroid (ICS, se

Tabel 3 for ækvipotente doser) samt en eller flere tillægsbehandlinger (2nd controller (typisk langtidsvirkende beta2-agonist, LABA), og/eller som har krævet oralt steroid i ≥ 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 [5].

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 [8]. Dette kan kræve et intensivt forløb med justering af medicin samt afdækning af modificerbare risikofaktorer og komorbiditet (f.eks. rhinitis, rygning, overvægt, allergeneksponering), 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 [5].

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 eller allergisk, svær, refraktær astma er der mulighed for tillægsterapi i form af biologiske lægemidler. Der findes ikke en bredt accepteret definition på refraktær, hvorfor dette udtryk ikke vil blive anvendt gennem denne behandlingsvejledning.

1.4 Immunologiske subtyper

Astma er en heterogen sygdomsenhed, som dækker over flere forskellige tilstande, som har astmasymptomer som fællesnævner. Traditionelt har man opdelt astma i allergisk og nonallergisk astma, men i dag kendes flere inflammatoriske undertyper af astma, såkaldte fænotyper. Ved astma kan således ses eosinofil inflammation, neutrofil inflammation eller en blanding af disse to, mens nogle patienter har lav grad af leukocytinfiltration i luftvejene (paucigranulocytær) [3]. Underinddeling af astma i kliniske og/eller immunologiske subtyper er tiltagende vigtigt, idet nyere behandlingsmuligheder er målrettet specifikke underliggende inflammatoriske mekanismer. To immunologiske subtyper medfører mulighed for specifikke behandlinger, allergisk astma og eosinofil astma.

Allergisk astma er en undertype af astma, som helt eller delvist kan tilskrives IgE-sensibilisering for allergener, typisk et luftbåret allergen som pollen, dyrehår, husstøvmider eller skimmelsvamp. Sensibilisering kan påvises ved direkte måling af specifikt IgE eller ved hudprøvetest med standardiserede allergenekstrakter. Behandlingsmuligheder til allergisk astma er allergenspecifik immunterapi med standardiserede allergenekstrakter for voksne patienter og børn > 5 år (i Danmark: birk, græs, husstøvmide, kat og hund) [10]. Allergenspecifik immunterapi forudsætter, at astmaen er velkontrolleret, da ukontrolleret astma er forbundet med øget risiko for akutte bivirkninger. For husstøvmider (børn > 12 år) kan der desuden behandles med sublingual specifik immunterapi (SLIT), selvom astmaen kun er delvis kontrolleret (men ikke ved ukontrolleret eller svær astma eller $FEV_1 < 70$ % af forventet værdi) [9,10]. Til voksne patienter og børn > 6 år med allergisk, svær, refraktær astma, som har en positiv hudprøvetest eller in vitro-reaktivitet for et helårs luftbåret allergen, er en behandlingsmulighed desuden tillægsterapi med anti-IgE-behandling i form af omalizumab (Xolair). Omalizumab er et antistof rettet mod IgE, som hindrer binding af IgE til immunsystemets celler, hvorved allergiske reaktioner reduceres [11].

Eosinofil astma er en undertype af astma, som er forbundet med øget antal eosinofile celler i luftvejsslimhinder. Der findes dog ingen tilgængelige metoder til direkte påvisning heraf i daglig klinisk praksis. I forskningssammenhæng kan eosinofil luftvejsinflammation påvises ved kikkertundersøgelse (bronkoskopi) med vævsprøver eller ved induceret sputum, hvor luftvejssekret analyseres for eosinofil-koncentration. Eosinofil luftvejsinflammation er positivt associeret til antallet af eosinofile i perifert blod og til koncentration af nitrogenoxid (NO) i udåndingsluft, som dermed kan bruges som proxyvariable [8]. 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) [9]. 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.

1.5 Lægemidlerne

Generisk navn	Virkningsmekanisme	Administration og dosis	Godkendt indikation EMA
Omalizumab	Antistof rettet mod IgE, som hindrer binding af IgE til immunsystemets celler, hvorved allergiske reaktioner reduceres	Dosis og hyppighed fastsættes ved hjælp af <i>baseline</i> -IgE (IE/ml), der måles, før behandlingen påbegyndes, og legemsvægt (kg). Administreres subkutant hver 2. eller hver 4. uge	Voksne og unge > 12 år: tillægsbehandling for at forbedre astmakontrollen hos patienter med svær vedvarende allergisk astma, som har en positiv hudtest eller <i>in vitro</i> -reaktivitet for et helårsluftbårent allergen, og som har nedsat lungefunktion (FEV1 < 80 %) samt hyppige symptomer i dagtimerne eller natlige opvågninger, og som har haft mange alvorlige, dokumenterede astmaeksacerbationer på trods af daglig behandling med højdosis-inhalationskortikosteroider samt en langtidsvirkende inhaleret beta2-agonist
			Børn ≥ 6 år: tillægsterapi for at forbedre astmakontrollen hos patienter med svær vedvarende allergisk astma, som har en positiv hudtest eller <i>in vitro</i> -reaktivitet for et helårsluftbårent allergen og hyppige symptomer i dagtimerne eller natlige opvågninger, og som har haft mange alvorlige, dokumenterede astmaeksacerbationer på trods af daglig behandling med højdosis-inhalationskortikosteroider samt en langtidsvirkende inhaleret beta2-agonist
Mepolizumab	Antistof rettet mod interleukin-5 (IL-5) IL-5 er det cytokin, der primært er ansvarligt for væksten og differentieringen, rekrutteringen, aktiveringen og overlevelsen af eosinofile celler	100 mg fast dosis. Administreres subkutant én gang hver 4. uge	Tillægsbehandling til voksne patienter med svær refraktær, eosinofil astma
Reslizumab	Antistof rettet mod interleukin-5 (IL-5) IL-5 er det cytokin, der primært er ansvarligt for væksten og differentieringen, rekrutteringen, aktiveringen og overlevelsen af eosinofile celler	Vægtbaseret dosis 3 mg/kg. Administreres intravenøst én gang hver 4. uge	Tillægsbehandling til voksne patienter med utilstrækkeligt kontrolleret svær, eosinofil astma på trods af højdosis inhalerede kortikosteroider plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling

2 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning

Medicinrådet vil i denne fælles regionale behandlingsvejledning redegøre for evidensen af kliniske effekter og angive retningslinjer for anvendelsen af de biologiske lægemidler, som specifikt er godkendt til patienter med svær astma, dvs. omalizumab, mepolizumab og reslizumab. Grundet mepolizumabs og reslizumabs ensartede virkningsmekanisme ønsker Medicinrådet at undersøge, om disse to lægemidler kan anvendes til samme patientpopulation med ensartet klinisk effekt og angive retningslinjer for lægemidlernes anvendelse.

Mepolizumab og reslizumab er begge godkendt af European Medicines Agency (EMA) som tillægsbehandling til voksne patienter med svær refraktær eosinofil astma. Det biologiske lægemiddel omalizumab er godkendt af EMA som tillægsbehandling til patienter ≥ 6 år med IgE-medieret svær refraktær allergisk astma, som har en positiv hudprøvetest eller in vitro-reaktivitet for et helårsluftbårent allergen. Omalizumab er desuden godkendt til behandling af kronisk spontan nældefeber (urticaria).

2.1 Kliniske spørgsmål

Fagudvalgets arbejde har været fokuseret på tre biologiske lægemidler, omalizumab, mepolizumab og reslizumab under arbejdet med denne behandlingsvejledning. Mepolizumab og reslizumab er begge indiceret til svær refraktær eosinofil astma, mens omalizumab er indiceret til svær refraktær allergisk astma. Behandlingsvejledning er opdelt efter disse indikationer.

Problemstillingerne er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. Nedenfor ses de fire kliniske spørgsmål med tilhørende definition af populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål etc. henvises til protokollen, som findes på Medicinrådets hjemmeside.

2.1.1 Hvilke voksne patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?

Population

Patienter ≥ 18 år med svær, allergisk astma.

Patientgruppen er i dette spørgsmål ikke snævret yderligere ind, da evidensgennemgangen skal give svar på, hvilke patientkarakteristika der kvalificerer patienter til behandling med omalizumab.

Intervention

Omalizumab (dosering efter IgE-måling samt legemsvægt, jf. produktresumé) subkutan administration hver 2. eller hver 4. uge afhængig af dosis (+ standardbehandling).

Komparator

Placebo (+ standardbehandling).

Effektmål

Effektmål: se Tabel 4.

2.1.2 Hvilke pædiatriske patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?

Population

Patienter i alderen 6-18 år med svær, allergisk astma.

Patientgruppen er i dette spørgsmål ikke snævret yderligere ind, da evidensgennemgangen skal give svar på, hvilke patientkarakteristika der kvalificerer patienter til behandling med omalizumab.

Intervention

Omalizumab (dosering efter IgE-måling samt legemsvægt, jf. produktresumé) subkutan administration hver 2. eller hver 4. uge afhængig af dosis (+ standardbehandling).

Komparator

Placebo (+ standardbehandling).

Effekt mål

Effekt mål: se Tabel 4.

2.1.3 Hvilke voksne patientgrupper med svær, eosinofil astma bør tilbydes anti-IL-5-behandling?

Population

Patienter ≥ 18 år med svær, eosinofil astma.

Patientgruppen er i dette spørgsmål ikke snævret yderligere ind, da evidensgennemgangen skal give svar på, hvilke patientkarakteristika der kvalificerer patienter til behandling med IL-5-antistoffer.

Intervention

IL-5-antistoffer (reslizumab 3 mg/kg legemsvægt intravenøs administration hver 4. uge eller mepolizumab fast dosis 100 mg subkutan administration hver 4. uge) (+ standardbehandling).

Komparator

Placebo (+ standardbehandling).

Effekt mål

Effekt mål: se Tabel 4.

2.1.4 Er der en klinisk relevant forskel mellem reslizumab og mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?

Population

Patienter ≥ 18 år med svær, eosinofil astma.

Patientgruppen er i dette spørgsmål ikke snævret yderligere ind, da dette er formålet med spørgsmål 3.2.3.

Intervention

Reslizumab 3 mg/kg legemsvægt intravenøs administration hver 4. uge (+ standardbehandling).

Komparator

Mepolizumab fast dosis 100 mg subkutan administration hver 4. uge (+ standardbehandling).

Effektmål
Tabel 4: Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, for kritiske og vigtige effektmål er angivet den mindste klinisk relevante forskel. Rationaler for valg af effektmål fremgår af protokollen

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Mortalitet	Kritisk*		
Eksacerbationsrate	Kritisk	1. Gennemsnitlig reduktion i årlige antal eksacerbationer	1. 25 % (dog minimum reduceret med 0,5 årlig eksacerbation)
		2. Andel af patienter som opnår 0 årlige eksacerbationer	2. 10 procentpoint
Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid	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	10 procentpoint #
Forbrug af inhalationssteroid (kun børn) α	Vigtigt	Andelen der opnår moderat dosis ICS	15 procentpoint
Lungefunktion FEV1	Vigtig	1. Gennemsnitlig ændring i lungefunktion	1. 200 ml for voksne 12 % for børn
		2. Andelen af patienter der opnår en forbedring på 200 ml (voksne) eller 12 % (børn)	2. 15 procentpoint
Astmakontrol	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i astmakontrol. I prioriteret rækkefølge ønskes data fra: <ul style="list-style-type: none"> • ACQ 5 (Asthma Control Questionnaire) • ACT (Asthma Control Test) • Andre lignende spørgeskemaer 	ACQ: 0,5 ACT: 3
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i livskvalitet. I prioriteret rækkefølge ønskes data fra: <ul style="list-style-type: none"> • Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) • Øvrige skemaer 	AQLQ: 0,5
Serious adverse events (SAE's)	Vigtig	Den samlede forekomst (antal) af SAE's	5 procentpoint for den samlede forekomst af SAE's
		Specifikke undertyper af SAE's, herunder anafylaksi, vurderes, ift. om det præsenterer sig ensartet mellem grupperne	Der angives ikke en klinisk relevant forskel for forekomsten af specifikke SAE's (se afsnit 3.5)
Frafald af patienter i studier	Vigtigt	Andel af patienter som er frafaldet ved studiets afslutning (forskelle mellem "intention to treat"-populationen og afsluttede patienter)	10 procentpoint
Sygefravær	Vigtigt	Gennemsnitligt antal sygedage pr. år – dage hvor pt. ikke kan gå i skole eller på arbejde	5 dage per år
Eosinofil count	Mindre vigtigt		
Adverse events	Mindre vigtigt		

*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 en behandlingsvejledning. I forhold til sikkerhed indgår det i effektmålet vedr. alvorlige uønskede hændelser (SAE's). Mortalitet vil derfor ikke optræde som et særskilt effektmål i vurderingen af de tre lægemidler.

Fagudvalget har defineret dette effektmål efter protokollens godkendelse, da der ikke kunne ekstraheres data for den gennemsnitlige OCS-reduktion.

⌘ Fagudvalget har defineret dette effektmål efter protokollens godkendelse. Fagudvalget vurderer at OCS reduktion ikke er klinisk aktuelt for børn, og at det vil være mere relevant at se på ICS reduktion. Derfor tilføjes dette effektmål til vurderingen for børn.

3 Metoder

Denne behandlingsvejledning er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Rådet den 3. maj 2017.

3.1 Litteratursøgning

Litteratursøgningen foregik samlet for de tre lægemidler. Begreberne svær og refraktær astma er ikke anvendt konsistent i litteraturen, hvorfor søgningen var mere bred på astma. Litteratur blev søgt på engelsk og skandinaviske sprog. Søgningen på den kliniske effekt var begrænset til randomiserede studier og systematiske oversigtsartikler.

For at identificere studier som kunne bidrage med beskrivelser af patienternes værdier og præferencer i forhold til den aktuelle lægemiddelbehandling, har vi gennemført en systematisk litteratursøgning i to bibliografiske databaser. Vi har anvendt en søgestrategi, hvor mindst ét af de aktuelle lægemidler skal være nævnt for at blive identificeret. Dertil er anvendt et søgefilter med høj sensitivitet til at identificere studier om patienters værdier og præferencer. Vi vurderede, at alle studiedesigns kunne inkluderes, dog skulle studierne være baseret på indsamlet empiri. Artikler, som f.eks. udelukkende beskriver forfatterens meningstilkendegivelser omkring astmabehandling, er derfor ekskluderet.

De specifikke søgeprotokoller er vedlagt (Bilag 2: Søgeprotokol - kliniske spørgsmål, Bilag 3: Søgeprotokol for patientværdier og præferencer Bilag 3: Søgeprotokol for patientværdier og præferencer).

Der blev søgt efter kliniske retningslinjer på engelsk og skandinaviske sprog. Der blev søgt på astma i kombination med omalizumab, mepolizumab og reslizumab i følgende databaser:

- National Guidelines Clearinghouse
- Guidelines International Network
- NICE
- Cochrane library HTA
- Dansk Lungemedicinsk Selskab

Virksomheder, der producerer de behandlede lægemidler, og fagudvalgsmedlemmer kunne bidrage med relevant litteratur. Artikler, der ikke allerede var identificeret ved søgningen, blev screenet ved læsning af fuld tekst og indgik herefter på lige fod med øvrige artikler.

3.1.1 Udvælgelse af litteratur

To personer screenede uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderede, om de var relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål samt punktet "øvrige forhold".

To personer screenede uafhængigt af hinanden på titel- og abstraktniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkom ved søgningen. To personer gennemlæste uafhængigt af hinanden de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderede, om de opfyldte de prædefinerede kriterier for inklusion (se Bilag 8: Inklusionskriterier for litteraturscreening). Data blev ekstraheret fra inkluderede studier i foruddefinerede skemaer. Data blev ekstraheret af en person og valideret af en anden person.

3.2 Evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for hvert klinisk spørgsmål. Resultaterne er præsenteret pr. effektmål, og hvor det er passende opsummeret i metaanalyser eller i indirekte sammenligninger. Der anvendes primært ITT-analyser og for dikotome mål anvendes HR/RR/OR. For kontinuerte mål anvendes mean difference (MD) eller standardized mean difference (SMD). Der er ikke gjort forsøg på at imputere manglende data. Til metaanalyser anvendes inverse variance-metoden med antagelse af "random effect". Til indirekte sammenligning anvendes Buchers-metoden [12].

Buchers metode eller justeret indirekte sammenligning (adjusted indirect comparison) er en statistisk metode, der kan bruges til at sammenligne behandlinger, som har ikke været sammenlignet i head-to-head-studier. Det er et krav for at kunne bruge metoden, at to behandlinger, uden direkte sammenligning, har været sammenlignet med samme alternative behandling eller placebo (fælles komparator). Indirekte estimater for forskellen mellem de to aktuelle behandlinger kan beregnes med udgangspunkt i estimater på forskelle fra de direkte sammenligninger med den fælles komparator sammen med deres tilhørende standard error (SE). Buchers metode kan bruges for de fleste mål på effekt: OR, RR, RD, HR, Mean difference og SMD. For de relative mål (OR, RR og HR) gøres alle beregninger på logaritmeskalaen, og resultaterne transformeres bagefter til OR/RR/HR-skala. Ved brug af denne metode bliver usikkerheden knyttet til estimatet på effekt kvantificeret, hvilket ikke er tilfældet ved en naiv indirekte sammenligning, men samtidig er usikkerheden større, dvs. konfidensintervaller er bredere end ved direkte sammenligninger. Metoden er accepteret af NICE (National Institute of Clinical Excellence; UK), CPBAC (Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) og CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies).

Øvrige data er syntetiseret narrativt, herunder data fra studier omhandlende patientværdier og præferencer.

Evidensens kvalitet er vurderet vha. GRADE. Sekretariatet har foretaget den systematiske GRADE-baserede gennemgang af litteraturen med fagudvalget som faglig sparring.

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold, herunder opstart, skift, seponering, monitorering af effekt og fast dosis af biologiske lægemidler. Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen. Retningslinjer blev inkluderet i det omfang, de var relevante for besvarelsen af øvrige forhold, og primær litteratur blev inddraget, hvis det opfyldte de prædefinerede inklusionskriterier. Det var muligt at inddrage øvrig litteratur i det omfang, det blev vurderet at være relevant af fagudvalget.

4 Evidensgennemgang

4.1 Hvilke voksne patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?

4.1.1 Litteratur

Flowdiagrammer over litteraturudvælgelse er vedhæftet som bilag (Bilag 4: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews, Bilag 5: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT, Bilag 6: Flowdiagram for PVP, Bilag 7: Flowdiagram for retningslinjer).

Sekundær litteratur

Der blev ved fuldtekstlæsning identificeret seks retningslinjer og ni systematiske oversigtsartikler med potentiel relevans for spørgsmål 4.1. Ingen af disse kunne direkte anvendes til besvarelse af spørgsmålet, idet de enten ikke var helt opdaterede eller manglede en del af de udvalgte effektmål. Ingen af disse blev vurderet ved AGREE II eller AMSTAR. Det blev derfor vurderet, at kun primærlitteratur skulle anvendes til analyser af effektmål. De inkluderede retningslinjer blev læst med henblik på besvarelsen af øvrige forhold, det vil sige opstart, seponering, monitorering af effekt for omalizumab. De inkluderede systematiske reviews blev brugt til at krydstjekke litteratursøgningen. Ingen yderligere referencer blev tilføjet efter dette krydstjek.

Primær litteratur

Kun studier på den indicerede dosis på omalizumab i subkutan (s.c.) formulering er medtaget i denne gennemgang. Studier blev medtaget, hvis de var randomiserede, men blinding var ikke et inklusionskrav.

Sekretariatet modtog som supplement til den systematiske søgning 12 primære artikler fra Novartis og 0 artikler fra fagudvalget. Disse indgik på lige fod med øvrige artikler i litteraturudvælgelsen. Alle disse overlappede med allerede identificerede artikler, hvoraf 9 var inkluderede og 3 var ekskluderede pga. henholdsvis forkert studiedesign (ikke RCT) og forkert population (ikke svær astma).

Fagudvalget har desuden ønsket at inkludere subgruppeanalyser vedrørende lungefunktionsniveau ved baseline og specifikke helårsallergier som f.eks. pelsdyr med henblik på vurdering af kriterier for anvendelse af lægemidlerne. Subgruppeanalyser vil ikke indgå i metaanalyser, men vil blive beskrevet narrativt ved hvert af de kritiske effektmål og ved vigtige effektmål, hvor der er klinisk relevant effekt i den samlede population.

Der blev identificeret 1 artikel, der inkluderede subgruppeanalyse af de førnævnte randomiserede studier på katteallergikere [13].

Den systematiske litteratursøgning og litteraturudvælgelse identificerede 22 publicerede artikler, som har undersøgt effekten af omalizumab til voksne [13–34], alle med placebo eller ”standard of care” som komparator.

Søgningen på patientværdier og præferencer resulterede i, at 585 referencer indledningsvist blev identificeret. Efter frasortering af dubletter og irrelevante referencer på titel-/abstractniveau blev 18 artikler indeholdende omalizumab gennemgået på fuldtekstniveau. To af disse opfyldte kriterier for inklusion på omalizumab til voksne patienter.

4.1.2 Studiekarakteristik

Karakteristika varierer betydeligt studierne imellem. Særligt er der forskelle i design, opfølgningstid, intensitet af den underliggende astmabehandling og antal tidligere eksacerbationer. Eventuel heterogenitet i resultater er undersøgt med henblik på disse forskelle i design og karakteristik. Oversigt over studiekarakteristika kan ses i Bilag 9: Studiekarakteristika, omalizumab voksne. Baselinekarakteristika kan ses i Bilag 10: Baselinekarakteristika, omalizumab voksne.

4.1.3 Effektmål

For kliniske studier med en steroidstabil fase er disse data anvendt i primæranalyser. Analyser fra øvrige faser er beskrevet i tekst ved hvert effektmål. I studiet Bousquet 2011 var det gennem hele studiet tilladt at justere i ICS og OCS ved en klinisk vurdering. Niven 2008 er en subgruppeanalyse på Ayres 2004, hvori der kun indgår patienter med svær astma. Denne subgruppe anses for mest overførbare, og derfor anvendes data fra Niven 2008 i primæranalyser, hvor det er muligt. Resultater fra Ayres 2004 beskrives i tekst under hvert effektmål og anvendes i primæranalyser for effektmål, der ikke er beskrevet i Niven 2008.

Fagudvalget ønsker at beskrive subgruppeanalyser for specifikke helårsallergier. Pelsdyr, herunder kat, er et særligt kraftigt allergen, og selv indirekte påvirkning fra luftbårne allergener kan være et stort problem for allergikere i forhold til deres astmakontrol. Fagudvalget bemærker derfor, at det er særligt vigtigt at allergi overfor pelsdyr, herunder kat, ikke negligeres i forbindelse med diagnosen og behandlingen af svær, allergisk astma, også selvom der ikke er dyr i hjemmet. Afskaffelse af dyr i hjemmet forventes under allergensanering. Der må individuelt vurderes, om indirekte eksposition og/eller direkte eksposition i andres hjem, skole eller arbejdsplads er af relevant betydning. Dette forhold gælder dog også andre husdyr og andre kraftige allergener.

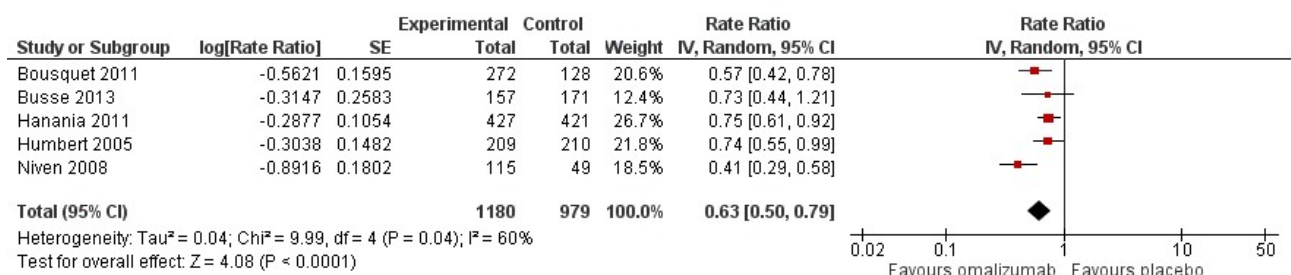
Eksacerbationer

Litteratur: Der blev identificeret 7 studier med opgørelse af eksacerbationsraten. Raten er estimeret henover den tidsperiode, som studierne forløber over, i gennemsnit 34 uger (24-52 uger) og er kun i ét studie målt henover et helt år. Ud af de identificerede studier havde 5 studier data, som kunne anvendes direkte i en metaanalyse (Figur 1).

Der blev identificeret 12 studier med opgørelse af andel, der opnår 0 eksacerbationer, alle med data som kunne anvendes i en metaanalyse (Figur 2). Andelen er opgjort henover den tidsperiode, som studierne forløber over, i gennemsnit 27 uger (12-52 uger) og er kun i ét studie målt henover et helt år. I studierne kan det være opgjort som enten andel, der ikke fik en eksacerbation (event), eller andelen der fik 1 eller flere eksacerbationer (nonevent). Data er anvendt som opgjort i studierne.

Resultater: *Eksacerbationsrate:* Omalizumabs effekt på eksacerbationsraten er en rate ratio på 0,63 (95 % CI 0,50; 0,79), hvilket kan oversættes til en 37 % reduktion [95 % CI: 21; 50 %] i eksacerbationsraten. Der er tegn på heterogenitet i metaanalysen. Niven 2008 tilføjer analysen heterogenitet, og uden Niven 2008 er effekttestimatet 0,70 [95 % CI: 0,61; 0,81]. Effekttestimatet er større end den mindste klinisk relevante forskel på 25 % reduktion, men 95 % CI overlapper med denne værdi. Ved 2 årlige eksacerbationer giver det en absolut reduktion i eksacerbationer på 0,74 [95 % CI: 0,42; 1,00]. Forskellen er klinisk relevant, men 95 % CI overlapper med den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 årlig eksacerbation.

Figur 1: Rate ratio for eksacerbationer



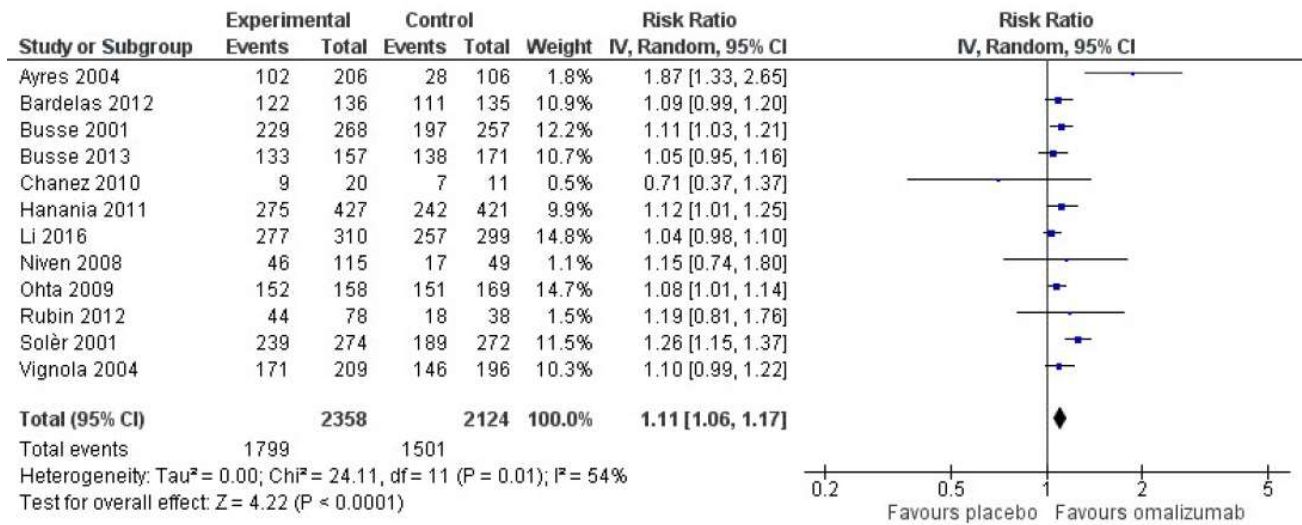
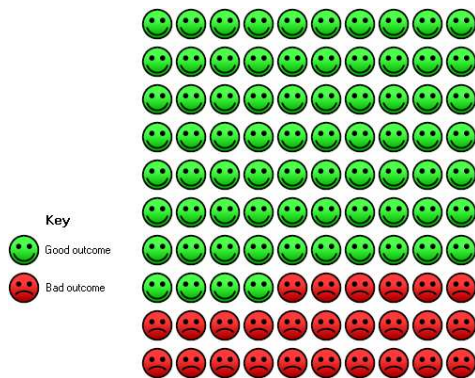
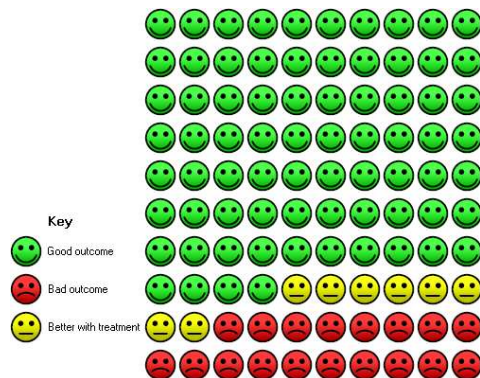
Ayres 2004 har et tilsvarende estimat for eksacerbationsraten med en rate ratio på 0,40 [95 % CI: 0,29; 0,55], som stammer fra subgruppeanalysen lavet hos patienter med svær astma (fra Niven 2008).

Yderligere to studier beskriver eksacerbationsraten ufuldstændigt i forhold til at indgå i en metaanalyse:

- Holgate 2004: beskriver en 35-45 % reduktion (rate ratio = 0,56-0,65) i eksacerbationsraten med omalizumab, men denne opnåede ikke statistisk signifikans.
- Li 2016: beskriver at rateratioen var 0,61 til fordel for omalizumab, dog uden statistisk signifikans.

Disse to estimater ligger således tæt på det estimat, der opnås ved metaanalysen, og giver hermed ikke anledning til at revurdere dette estimat.

Andel der opnår 0 årlige eksacerbationer (Figur 2): Omalizumab giver en relativ effekt på 1,11 (95 % CI: 1,07-1,14) for at opnå 0 årlige eksacerbationer. Der er ikke nævneværdige tegn på heterogenitet i analysen. Beregnet via medianen for eventraten i kontrolgruppen (74,5 %) giver det en absolut forskel på 8,2 %-point [95 % CI: 5,2; 10,4]. Dette er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Det vil sige, at for hver 100 personer er der 8 flere, der opnår 0 årlige eksacerbationer ved omalizumabbehandling over gennemsnitligt 27 måneder sammenlignet med placebo/kontrol.

Figur 2: Risk ratio for andel der opnår 0 årlige eksacerbationer

Kontrolgruppe risiko

Omalizumabgruppe risiko


Ayres 2004 giver et bedre resultat på årlige eksacerbationer end subgruppen på svær astma opgivet i Niven 2008 (Ayres 2004: 1,87 [95 % CI: 1,33; 2,65]).

Data fra øvrige faser: Busse 2001: Tilsvarende effekt af omalizumab på andel der opnår 0 eksacerbationer sås i steroidreduktionsfasen og i ekstensionfasen (RR: 1,16 og 1,19). Soler 2001: Der var tilsvarende effekt af omalizumab på andel der opnår 0 eksacerbationer i steroidreduktionsfasen og i ekstensionfasen (RR: 1,20 og 1,28).

Katteallergi: En subgruppeanalyse af Busse 2001 og Soler 2001 (pooled data Massanari 2009) viste, at hos patienter med sensibilisering overfor kat var der en effekt af omalizumab på risikoen for at få en eksacerbation RR: 0,50 [95 % CI: 0,37; 0,67]. En reduktion af eksacerbation sås ligeledes i patienter, der havde kat som singleallergen.

OCS-reduktion

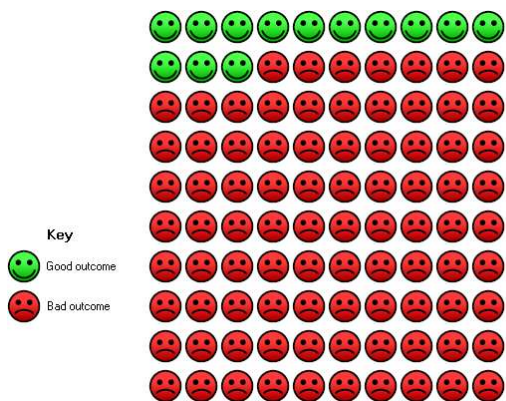
Litteratur: Et enkelt studie blev identificeret, hvor OCS-reduktion er effektmål (Siergiejko 2011), målt over 32 uger. Dette studie er en prædefineret subgruppe-analyse af Bousquet 2011. Studiet er ublindet, omalizumab n = 59 vs. "standard of care" n = 23, hvor OCS-forbrug hos hver enkelt patient kunne reduceres efter en klinisk vurdering.

Resultater:

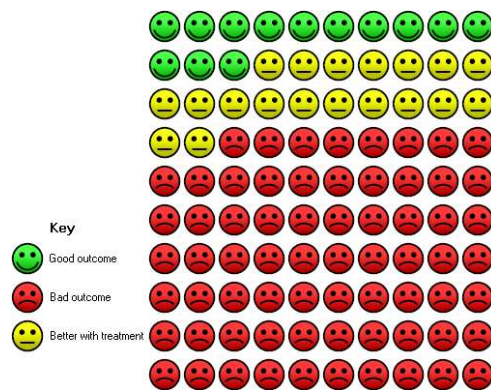
Gennemsnitlig reduktion: I omalizumabgruppen blev OCS-forbruget reduceret med 45 % (SD 50,22), mens OCS-forbruget i kontrolgruppen blev forøget med 18,3 % (SD 85,13) efter 32 ugers behandling (p = 0,013 for den sammenlignende analyse). Dette estimat på forskellen ligger over den mindste klinisk relevante forskel på 20 % reduktion. Det er ikke muligt at vurdere usikkerheden for estimatet, da der ikke er opgjort 95 % CI for den sammenlignende analyse. Samtidig med øget OCS-reduktion i omalizumabgruppen sås en numerisk forbedring på øvrige parametre relateret til astmakontrol; ingen statistiske analyser foretaget.

Andel der opnår 0 i OCS: I omalizumabgruppen opnåede 19 af 59 at reducere sit forbrug til 0, mens det samme var tilfældet for 3 ud af 23 i placebogruppen. Dette giver en relativ effekt på 2,47 [95 % CI: 0,81; 7,55], svarende til en absolut effekt på 0,13 (kontroleventraten) x 2,47 = 0,32; 0,32-0,13 = 19,2 %-point, (95 % CI: -2,5; 85,2). Dette estimat er ikke statistisk signifikant, idet det er forbundet med stor usikkerhed.

Kontrolgruppe risiko



Omalizumabgruppe risiko (forskellen fra kontrolgruppen er ikke statistisk signifikant)



Lungefunktion præ-bronkodilator FEV1

Litteratur: Der blev identificeret 11 studier med opgørelse af et estimat for effekten af omalizumab på lungefunktion ved præ-bronkodilator FEV1. Fem studier opgør lungefunktion ved FEV1 i % af forventet. De fleste studier har ikke opgjort data tilstrækkeligt til, at det er muligt at opliste effekterne i en metaanalyse. Ufuldstændig opgørelse kan være manglende estimat for usikkerhed, eller at der ikke er foretaget komparativ statistik. Resultater for lungefunktion FEV1 og % af forventet FEV1 er beskrevet narrativt i tekst.

Resultater:

Gennemsnitlig ændring i lungefunktion ved FEV1: Tre studier opgiver fuldstændige data, heraf to hvor effekten er statistisk signifikant, mens ingen af studierne viser en klinisk relevant effekt:

- Bardelas 2012 viser, at omalizumab giver et fald i FEV1 på -80.00 ml [95 % CI: -190.00; 30.00] over 24 uger.
- Busse 2013 viser, at omalizumab forbedrer FEV1 med 81 ml [95 % CI: 10; 152] over 24 uger.
- Bousquet 2011 finder en forbedring på 130 ml ved brug af omalizumab [95 % CI: 30; 230] over 32 uger.

Øvrige studier opgiver ikke fuldstændige data for den komparative analyse, hvoraf kun ét studie (Niven 2008) har en statistisk signifikant effekt, som også overstiger den mindste klinisk relevante forskel:

- Vignola 2004: Omalizumab giver en forbedring af FEV1 på 73 ml i forhold til effekten af placebo, (ingen 95 % CI).
- Hoshino 2012: En forbedring på ~200 ml i omalizumabarmen vs. en forbedring på ~20 ml i placeboarmen.
- Humbert 2005: En forbedring i omalizumabarmen på 190 ml i FEV1 vs. en 96 ml forbedring i placeboarmen.
- Ohta 2009: En forbedring på 39 ml i omalizumabarmen vs. en forværring på 24 ml i placeboarmen.
- Rubin 2012: En forbedring på 130 ml i omalizumabgruppen vs. 3 ml forværring i kontrolgruppen, $p = 0,049$.
- Niven 2008 (subgruppeanalyse, svær astma, af Ayres et al.): Omalizumabbehandling giver en forbedring i FEV1 på 320 ml ($p < 0,05$) i forhold til kontrol.
- Lanier 2003 (ekstensionfasen af Soler 2001) rapporterer en forskel i lungefunktion efter ekstensionfasen på 52 ml til fordel for omalizumab $p = 0,16$.

Da de fleste af disse beskrevne studier viser en forskel, der er mindre end den her definerede mindste klinisk relevante forskel på 200 ml, vurderer fagudvalget, at der er en effekt af omalizumab på lungefunktion målt ved FEV1, men at denne ikke opnår den prædefinerede kliniske relevans.

FEV1% af forventet: Studier for dette mål er ufuldstændigt opgivet i forhold til at udføre en metaanalyse:

- Bousquet 2011: En forbedring på 4,4 % (1,2-7,6) for omalizumab vs. kontrol.
- Busse 2001: I stabilsteroidfasen var der en forbedring på 4,3 % i omalizumabarmen og en øgning på 1,4 % i placeboarmen.
- Soler 2001: I stabilsteroidfasen var der en forbedring på ca. ~2-3 % aflæst på graf til fordel for omalizumab vs. placebo.
- Niven 2008: En statistisk signifikant forbedring på ~11 % for omalizumab vs. kontrol.
- Li 2016: Rapporterer en statistisk signifikant forbedring på 4,1 %, $p = 0,001$ for omalizumab vs. placebo.

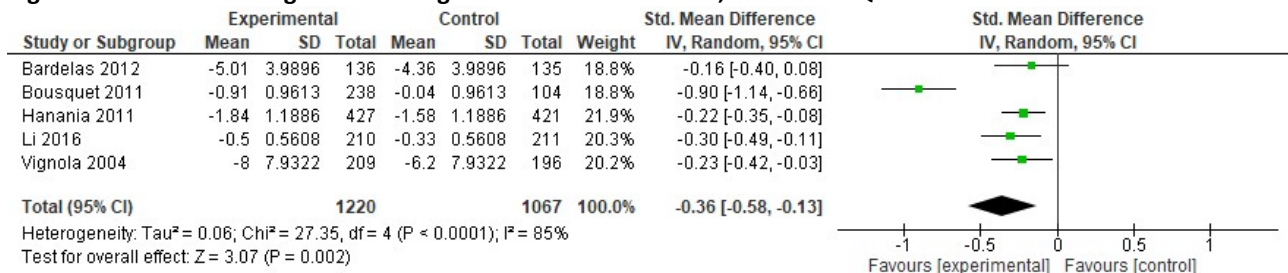
Disse data ændrer ikke ved fagudvalgets vurdering af, at effekten på lungefunktion ikke ligger over den prædefinerede grænse for klinisk relevans.

Astmakontrol

Litteratur: Der blev identificeret 14 studier med opgørelse af et estimat for effekten af omalizumab på astmakontrol. Fagudvalget er interesserede i ACQ og ACT som førstevalg. Flere studier har opgivet en astmasymptomscore, som kan være forskelligt defineret. Den mindste klinisk relevante forskel for disse symptomscorer er ikke defineret. Der er udført metaanalyser for fem studier (Bardelas 2012, Bousquet 2011, Hanania 2011, Li 2016 og Vignola 2004), hvor effekten var opgjort tilstrækkeligt. Resultater fra øvrige studier er beskrevet narrativt.

Resultater: Metaanalysen over de fem inkluderede studier er beregnet via SMD. Omregnet via en SD på ~1 for ACQ bliver effekten -0,36 (-0,58; -0,13) på ACQ-skalaen. Denne forskel er statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant. Der er tegn på heterogenitet i analysen, og resultater er opgjort ved flere forskellige spørgeskemaer for astmakontrol og symptomer. Bousquet 2011 tilføjer heterogenitet, og uden dette studie er effekten RR: -0,23 [-0,32; -0,14].

Figur 3: Standardiseret gennemsnitlig forskel i astmakontrol, målt v. ACQ-score



Der er en række studier, som ikke opgiver et tilstrækkeligt estimat til at kunne indgå i metaanalysen. Ingen af disse opgiver ACQ eller ACT. Ud af disse studier ses en statistisk signifikant effekt på astmakontrol/-symptomer i fem studier og ingen forskel i tre studier.

Statistisk signifikante forskelle mellem omalizumab- og kontrolgruppen blev vist i følgende studier:

- Busse 2001: Astmasymptomscore viste statistisk signifikant forbedring i stabilfasen og i reduktionsfasen (præsenteret v. graf/figur med p-værdi).
- Soler 2001: Total astmasymptomscore viste statistisk signifikante forbedringer med omalizumab vs. placebo gennem steroid-stabilfasen og -reduktionsfasen.
- Holgate 2004: Symptomscore viser forbedring af astmasymptomscore for omalizumab vs. placebo. Der ses en statistisk signifikant forskel ved nogle tidspunkter både i steroidstabilfasen og reduktionsfasen (præsenteret v. graf/figur).
- Humbert 2005: Der ses en forbedring med omalizumab vs. placebo (p = 0,039).
- Ayres 2004: Viste en forbedring af Wasserfall symptomscore med omalizumab vs. kontrol, henholdsvis 6,2 og 0,7 (p < 0,001). Baselineværdier var ensartede for de to grupper. Niven 2008, subgruppeanalyse af Ayres på patienter med svær astma, viste ligeledes en forbedring med omalizumab vs. kontrol (p < = 0,001).

Ingen forskelle blev observeret i følgende studier:

- Busse 2013: Beskriver nat- og dag-symptomscore separat og ved begge ses ingen forskelle mellem omalizumab og placebo.

- Chanez 2010: Ingen statistisk signifikante forskelle for de forskellige måder at opgøre dag- og natsymptomer.
- Ohta: Ingen signifikante forskelle i astmasymptomscore.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra disse studier støtter op om metaanalysens resultat.

Livskvalitet

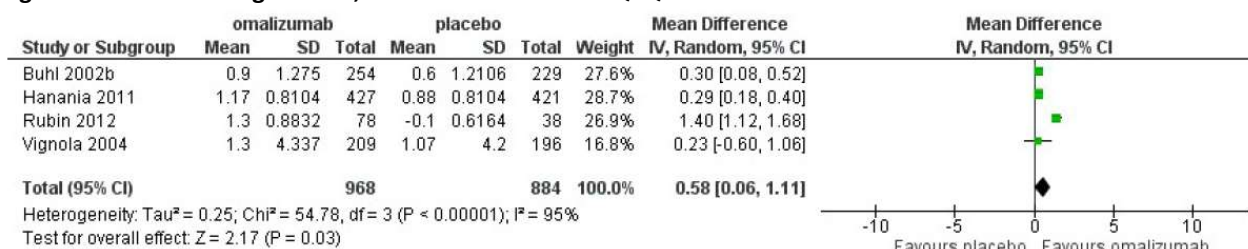
Litteratur: Der blev identificeret ti studier med data for livskvalitet, alle målt ved AQLQ. Heraf opgiver fire studier (Buhl 2002b, Hanania 2011, Rubin 2012 og Vignola 2004) data for AQLQ tilstrækkeligt til, at dette kan indgå i en metaanalyse, Figur 4. Resultater fra øvrige studier er beskrevet narrativt.

Resultater: Fire studier opgør data tilstrækkeligt til, at der kan udarbejdes en metaanalyse, som viser, at der er en statistisk signifikant effekt af omalizumab på livskvalitet, hvor estimatet er klinisk relevant, men med stor usikkerhed:

- Buhl 2002b: Finder at livskvaliteten målt ved AQLQ er forbedret med omalizumab vs. placebo i steroidstabilfasen, i reduktionsfasen og i ekstensionsfasen. Data fra den gennemsnitlige ændring i stabilfasen er aflæst på figur 2 i publikationen (Buhl 2002b) til metaanalysen. Ligeledes beskrives det, at en større andel opnår den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 med omalizumab.
- Hanania 2011: Omalizumab giver en forbedring i AQLQ på 0,29 point [95 % CI: 0,15; 0,43] vs. placebo. Den gennemsnitlige ændring i hver af grupperne er aflæst på figur 3 til metaanalysen. Ligeledes rapporteres at en større andel opnår den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 i omalizumabgruppen vs. placebogruppen (6,8 %-point p = 0,042).
- Rubin 2012: Ændringen i omalizumabgruppen i AQLQ var 1,3 +/-0,1, hvorimod ændringen i kontrolgruppen var -0,1 +/-0,1. Disse tal er anvendt i metaanalysen.
- Vignola 2004: Den gennemsnitlige effekt er aflæst af figur 1 til metaanalysen. Herudover rapporteres, at flere opnåede den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 point med omalizumab vs. placebo (9 %-point, p = <0,05).

Der er høj grad af heterogenitet i metaanalysen ($i^2 = 95\%$). Rubin 2012 tilføjer heterogenitet, og uden dette studie er effekten 0,29 [95 % CI, 0,19; 0,39], ingen heterogenitet.

Figur 4: Gennemsnitlig forskel, livskvalitet målt v. AQLQ



Seks øvrige studier beskriver livskvalitet ved AQLQ, men opgiver ikke tilstrækkeligt estimat til at kunne indgå i metaanalysen. Disse er sammenfattet narrativt herunder.

- Finn 2003: En statistisk signifikant forbedring med omalizumab vs. placebo ses i alle 3 faser. I steroidstabilfasen er forskellen i ændring mellem omalizumab og placebo 0,93-0,66 = 0,27 point, p < 0,01. Ingen SD/SE/CI er opgivet, og data er derfor ufuldstændigt til metaanalysen. Ligeledes beskrives at en større andel (64,1-51,7 = 12,4 %-point, p < 0,001) opnår den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 i omalizumabgruppen.

- Holgate 2004: 19 %-point ($p = <0,01$) flere opnår den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 point med omalizumab vs. placebo.
- Hoshino 2012: En signifikant forbedring i AQLQ i omalizumabgruppen og ingen signifikant effekt i kontrolgruppen. Ingen komparativ statistik foretaget.
- Humbert 2005: Omalizumab giver en forbedring i AQLQ på 0,45 point ($p < 0,001$) vs. placebo. Ingen SD/SE/CI og data er derfor ufuldstændigt til metaanalysen. Det rapporteres, at 13 %-point ($p = 0,008$,) flere opnår den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 point med omalizumab vs. placebo.
- Li 2016: 40 % af patienterne har missing data for AQLQ, og fagudvalget vurderer derfor, at data fra dette studie ikke kan anvendes.
- Niven 2008: Omalizumab giver en forbedring i AQLQ på $1,32-0,17 = 1,15$ point ($p < 0,001$) vs. kontrol. Ingen SD/SE/CI og data er derfor ufuldstændigt til metaanalysen. Det rapporteres, at 34 %-point ($p < 0,001$) flere opnår den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 point med omalizumab vs. kontrol.

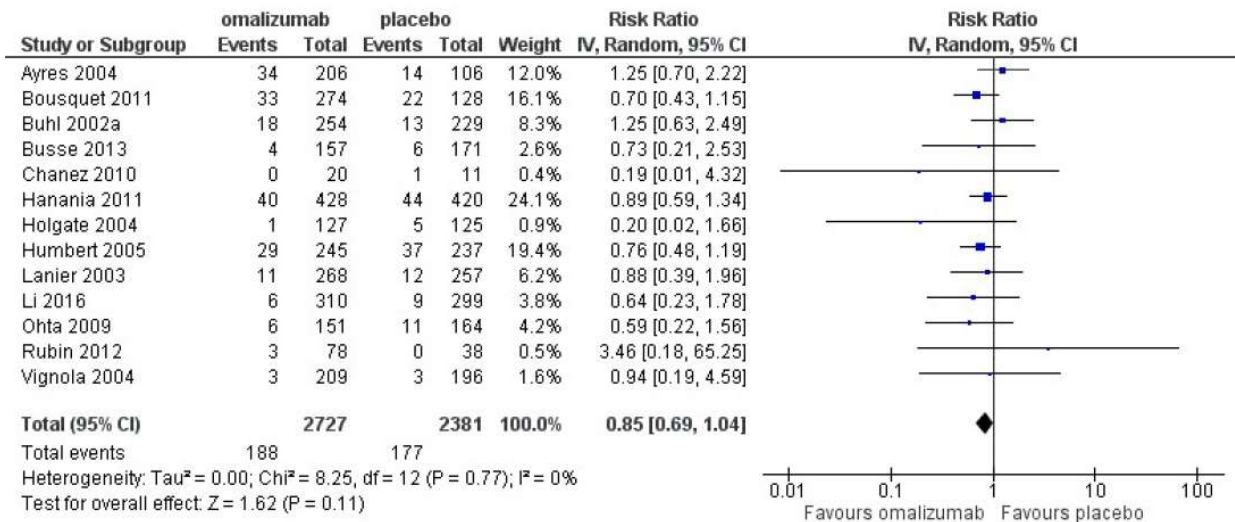
Fagudvalget vurderer, at der er en effekt på livskvalitet målt ved AQLQ. Det er usikkert, om denne ændring er klinisk relevant, idet der er forskel og spredning i resultaterne imellem studierne og dermed lav grad af tiltro til det samlede estimat. Fem studier opgiver ikke en klinisk relevant effekt på AQLQ, mens to studier gør. For forskellen i andelen, der opnår klinisk relevant effekt, spænder resultaterne ligeledes bredt fra 6,8 %-point til 34 %-point.

SAE's

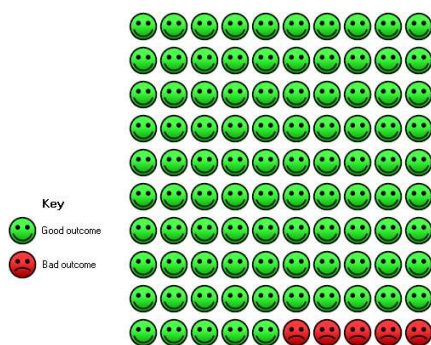
Litteratur: Andel der får en serious adverse event er opgjort i 13 studier, sammenfattet i en metaanalyse (Figur 5). For Busse 2001 og dennes ekstensionsfase beskrevet i Lanier 2003 er data lagt sammen og præsenteret under Lanier 2003. For Soler 2001 og dennes ekstensionsfase beskrevet i Buhl 2002a er data lagt sammen og præsenteret under Buhl 2002a.

Der ses ingen signifikant forskel i andelen, der får serious adverse events med omalizumab vs. placebo/kontrol. Den relative risiko er 0,86 [95 % CI: 0,68; 1,07] til fordel for omalizumab. Der er ingen nævneværdig heterogenitet. Omregnet via medianen af kontroleventraten (5,7 %) bliver det en absolut effekt på -0,8 %-point (95 % CI: -1,8; 0,4). 1 ud af 100 færre får SAE med omalizumab vs. placebo/kontrol. Denne ændring er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

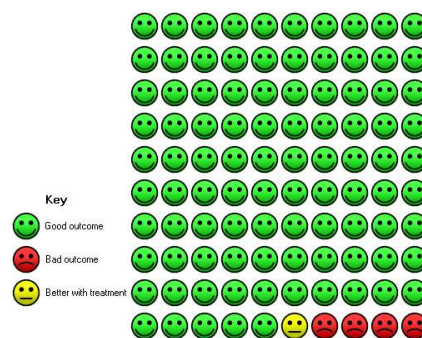
Figur 5: Risk ratio for SAE's



Kontrolgruppe risiko



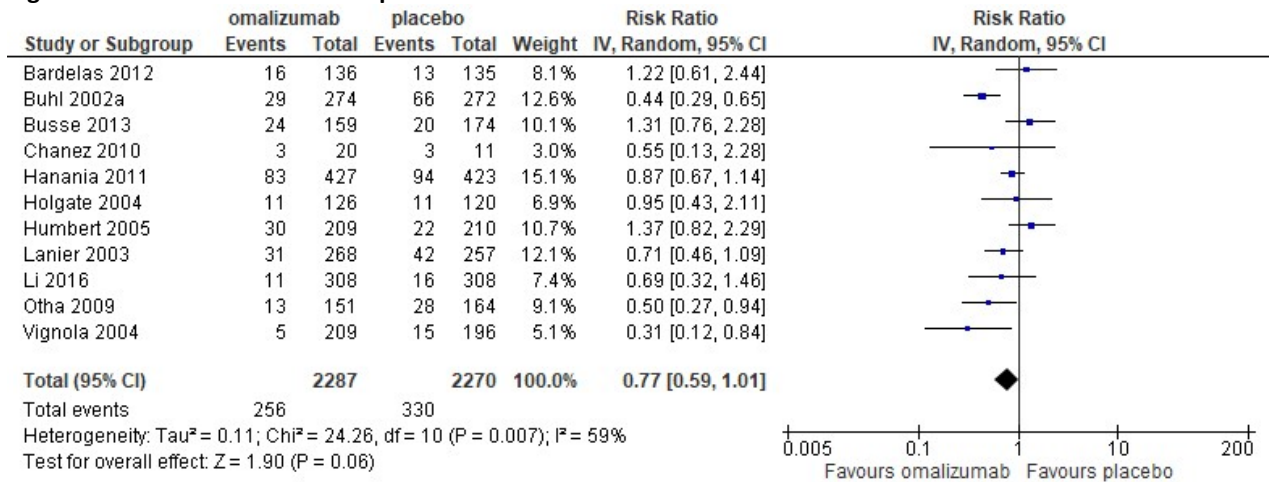
Omalizumabgruppe risiko (forskellen fra kontrolgruppen er ikke statistisk signifikant)



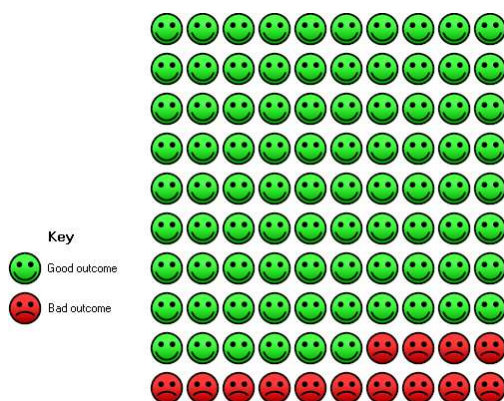
Frafald

Litteratur: Fagudvalget vurderer, at det kun er data fra blinde studier, der skal indgå i vurderingen af dette effektmål, da frafald for ikkeblindede studier ikke er retvisende i forhold til vurdering af frafald. Andel af patienter, der falder fra, er opgjort i 11 blinde studier. For Busse 2001 og dennes ekstensionsfase beskrevet i Lanier 2003 er data lagt sammen og præsenteret under Lanier 2003. For Soler 2001 og dennes ekstensionsfase beskrevet i Buhl 2002a er data lagt sammen og præsenteret under Buhl 2002a. Den relative effekt er 0,77 [95 % CI: 0,59; 1,01] (Figur 6). Der er tegn på heterogenitet i analysen ($I^2 = 59\%$). Den absolutte effekt er omregnet via median af kontroleventraten (13,9 %) og giver en absolut forskel på -2,7 %-point (95 % CI: -4,7; 0,1). 3 ud af 100 færre falder fra med omalizumab vs. placebo/kontrol. Denne ændring er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

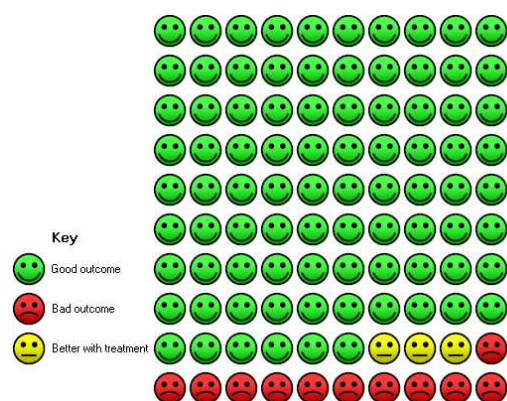
Figur 6: Risk ratio for frafald af patienter i studierne



Kontrolgruppe, risiko



Omalizumabgruppe risiko (forskellen fra kontrolgruppen er ikke statistisk signifikant)



Sygefravær

Litteratur: Tre studier opgiver en form for data på sygefravær. Ingen af disse er opgjort tilstrækkeligt til at kunne udarbejde en metaanalyse.

Resultater:

- Ayres 2004: Data er opgjort som andel, der oplevede sygefravær i perioden på 12 måneder: 43,5 % oplevede sygefravær i omalizumabarmen, mens 57,3 % oplevede dette i kontrolarmen ($p = 0,031$). Det er ikke oplyst, hvor mange som oplevede dette foregående år, og derfor er det ikke muligt at se, om der er sket en reel forbedring sammenlignet med kontrol. Tilsvarende mangelfuldt er det opgjort for Niven 2008 (subgruppeanalyse af Ayres 2004): 52,3 % oplevede sygefravær med omalizumab, mens det var tilfældet for 67,5 % med standardbehandling.
- Bardelas 2012: Procent arbejdstid misset opgøres. Her ses ingen forskel i ændring mellem grupper, omalizumab -1,13 % vs. placebo -0,66 %, $p = 0,866$.
- Chanez 2010: Her ses ingen forskel i antal fraværsgange fra arbejde $p = 0,083$.

Fagudvalget vurderer, at data på sygefravær er mangelfuldt og derfor ikke kan indgå i vurderingen af omalizumab.

Specifikke bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for omalizumab generelt er mild og håndterbar, jf. EMAs produktresumé (Tabel 5). Anafylaksi er en reel, men sjældent forekommende risiko, der vurderes håndterbart i hospitalsregi. Anafylaksiberedskab skal være til stede.

Serumsyge og serumsygelignende reaktioner samt Churg Strauss syndrom er i ukendt, men lav forekomst set hos patienter behandlet med omalizumab [35]. Disse tilstande er potentielt alvorlige, og den behandlende læge skal informere patienter om at rapportere alle mistænkte symptomer.

Derudover ses forekomst af trombocytopeni, hårtab samt artralgi og myalgi med ukendt hyppighed. Hos børn 6-12 år ses desuden abdominalsmerter som almindelig bivirkning og feber som meget almindelig bivirkning.

Tabel 5: Bivirkningsprofil for omalizumab [35].

Almindelige (1-10 %)	Reaktioner og ubehag på indstiksstedet, temperaturstigning. Hovedpine (ses hos over 10 % af børn 6-12 år).
Ikkealmindelige (0,1-1 %)	Bronkospasme, ortostatisk hypotension. Paræstesier, somnolens, svimmelhed, synkope. Fotosensibilitet.
Sjældne (0,01-0,1 %)	Laryngal ødem. Anafylaktisk reaktion, angioødem, systemisk lupus erythematosus.

4.1.4 Evidenskvalitet og GRADE

Vurdering af evidensens kvalitet for alle effektmål er sammenfattet i GRADE evidensprofil (Tabel 6). Den samlede kvalitet af evidensgrundlaget for sammenligningen vurderes at være meget lav. Evidenskvaliteten for sammenligningen mellem omalizumab vs. placebo til voksne kan ikke vurderes for sygefravær på grund af utilstrækkelige data.

Tabel 6: Omalizumab til voksne med svær, allergisk astma

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Omalizumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Rate ratio: årlig eksacerbationsrate												
5	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	-/1023	-/900	Rate ratio 0,63 (0,50 to 0,79)	1 more per 1.000 (0 more to 1 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Risk ratio: andel der opnår 0 eksacerbationer												
11	randomised trials	serious ^e	not serious	serious ^c	not serious	none	1703/2152 (79,1 %)	1464/2018 (72,5 %)	RR 1,11 (1,07 to 1,14)	82 more per 1.000 (from 52 more to 104 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Gennemsnitlig reduktion af kortikosteroid (OCS)												
1	randomised trials	serious ^f	serious ^g	not serious	serious ^h	none	I omalizumabgruppen blev OCS-forbrug reduceret med 45 % (SD 50,22), mens OCS-forbrug i placebogruppen blev forøget med 18,3 % (SD 85,13), p = 0,013				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Andel der opnår 0 kortikosteroid												
1	randomised trials	serious ^f	serious ^g	not serious	very serious ⁱ	none	19/59 (32,2 %)	3/23 (13,0 %)	RR 2,47 (0,81 to 7,55)	192 more per 1.000 (from 25 fewer to 854 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Gennemsnitlig ændring i lungefunktion, FEV1												
5	randomised trials	serious ^e	not serious	serious ^c	not serious	none	Der er en effekt af omalizumab på FEV1, men denne opnår ikke klinisk relevans				⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Astmakontrol, ændring (ACQ5, ACT, Wasserfallen asthma symptom score)												
5	randomised trials	serious ^e	serious ^j	serious ^c	serious ^d	none	1220	1067	-	SMD 0,36 lower (0,58 lower to 0,13 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet, ændring												
4	randomised trials	serious ^e	very serious ^k	serious ^c	serious ^l	none	816	705	-	MD 0,58 higher (0,04 higher to 1,12 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Omalizumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Serious adverse events (antal patienter)												
13	randomised trials	serious ^e	very serious ^m	serious ^c	not serious	none	153/2691 (5,7 %)	144/2354 (6,1 %)	RR 0,86 (0,68 to 1,07)	9 fewer per 1.000 (from 4 more to 20 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Frafald												
11	randomised trials	not serious	serious ^o	serious ^c	not serious	none	256/2287 (11,2 %)	330/2270 (14,5 %)	RR 0,77 (0,59 to 1,01)	33 fewer per 1.000 (from 1 more to 60 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Sygefravær (ændring, antal dage) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-					-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference

a. To af studierne var open label, hvilket indebærer en betydelig risiko for bias. Der nedgraderes derfor for risiko for bias.

b. Der er en vis inkonsistens i estimaterne, men denne kan forklares ved, at de to studier med bedst effekt er open label, hvor dette er forventeligt. Populationerne i det studie, som tilføjer analysen mest heterogenitet, har alle svær astma, hvilket kan forklare den bedre effekt. Derfor nedgraderes ikke for inkonsistens.

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 og det kliniske spørgsmål, der er stillet. Derfor nedgraderes for indirekthed.

d. 95 % CI overlapper med mindste klinisk relevante forskel, og der nedgraderes derfor for unøjagtighed.

e. Et flertal af studierne har en overvægt af 'unclear' i vurderingen af risiko for bias, både i forhold til randomiseringsprocedure og blinding. Desuden indgår ublindede studier. Der nedgraderes derfor for risiko for bias.

f. Studiet er open label, og der er uklarhed om randomiseringsproceduren og blindingen. Der nedgraderes derfor for risiko for bias.

g. Kun et studie med relativt få individer 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.

h. Der er meget få individer inkluderet i analysen, og der er ikke angivet et estimat for usikkerheden. Derfor nedgraderes for stor unøjagtighed.

i. Der er meget få individer inkluderet i analysen. 95 % af konfidensintervallet er bredt, og indeholder estimater, der ville føre til forskellige kliniske beslutninger. Derfor nedgraderes for stor unøjagtighed.

j. Ved visuel inspektion vurderes der at være heterogenitet. Et studie tilføjer heterogenitet, og der er blandt studierne anvendt data fra forskellige spørgeskemaer. Der nedgraderes derfor for inkonsistens.

k. Ved visuel inspektion vurderes der at være heterogenitet. Et studie tilføjer heterogenitet, som ikke umiddelbart kan forklares. Der nedgraderes derfor for svær inkonsistens.

l. 95 % konfidensintervallet er bredt og indeholder estimater, der ville føre til forskellige kliniske beslutninger. Derfor nedgraderes for stor unøjagtighed.

m. Ved visuel inspektion vurderes der at være heterogenitet. Et studie tilføjer heterogenitet, som ikke umiddelbart kan forklares. Der nedgraderes derfor for svær inkonsistens.

n. Der er relativt få individer inkluderet i analysen, og event raten er meget lav i to af studierne. Derfor nedgraderes for unøjagtighed.

o. Ved visuel inspektion vurderes der at være heterogenitet, som ikke umiddelbart kan forklares. Der nedgraderes derfor for inkonsistens.

Risiko for bias

Risk of bias er vurderet ved Cochrane Risk of Bias Tool (Figur 7). Der vurderes generelt at være risiko for bias for alle effektmål undtagen *frafald*.

Seks studier (Ayres 2004, Bousquet 2011, Hoshino 2012, Niven 2008, Rubin 2012 og Siergiejko 2011) har et ublindt 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.

Figur 7: Risiko for bias, vurdering

Studie	Ayres 2004	Bardelas 2012	Bousquet 2011	Buhl 2002a	Buhl 2002b	Busse 2001	Busse 2011	Busse 2013	Chanez 2010	Finn 2003	Hanania 2011	Holgate 2004	Hoshino 2012	Humbert 2005	Lanier 2003	LI 2016	Niven 2008	Ohta 2009	Rubin 2012	Siergiejko 2011	Soler 2001	Vignola 2004	Zielem 2013	
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	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

+ low risk; ? unclear risk; - high risk

Indirekthed

Der er nedgraderet et niveau for indirekthed for alle effektmål undtagen *OCS-reduktion*. Fagudvalget vurderer, at evidensen på øvrige effektmål er indirekte i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling, som ikke er direkte overførbart til danske forhold. Især nævnes inklusion af patienter med moderat sygdom og den manglende systematiske udredning i alle studier, hvilket ikke afspejler dansk guldstandard. Gruppen af patienter som potentielt responderer med en klinisk relevant forskel ved effektmålet 'reduktion af OCS' behandles sandsynligvis ifølge trin 5 og får daglig OCS, og vil dermed tilhøre gruppen med svær astma, som er den definerede population for det kliniske spørgsmål.

Inkonsistens

Der er nedgraderet to niveauer for inkonsistens for effektmålet *livskvalitet* på grund af stor heterogenitet i analysen, som ikke umiddelbart kan forklares. 95 % af konfidensintervallet er bredt og indeholder estimer, der ville føre til forskellige kliniske beslutninger. Der er nedgraderet et niveau for inkonsistens for effektmålene *gennemsnitlig reduktion af kortikosteroid (OCS)* og *andel der opnår 0 kortikosteroid*. For disse effektmål findes kun ét studie, hvorfor det ikke vides, om resultater fra dette studie er ekstreme, og der er risiko for inkonsistens. Der er ligeledes nedgraderet ét niveau på grund af inkonsistens for effektmålene *astmakontrol* og *frafald* på grund af uforklaret heterogenitet. For astmakontrol er der

desuden anvendt forskellige spørgeskemaer. For effektmålet *årlig eksacerbationsrate* er der en vis inkonsistens i estimerne, men denne kan forklares ved, at de to studier med bedst effekt er ublindede, hvor dette er forventeligt. Populationen i det studie, som tilføjer analysen mest heterogenitet, har svær astma, hvilket kan forklare den bedre effekt. Derfor nedgraderes ikke for inkonsistens. For effektmålene *andel der opnår 0 eksacerbationer*, *lungfunktion* og *SAE's* er der god konsistens i resultater og ingen tegn på heterogenitet i metaanalyserne, og der nedgraderes derfor ikke for dette domæne.

Imprecision (unøjagtighed)

Der nedgraderes for unøjagtighed for *eksacerbationsraten* og *astmakontrol*, fordi 95 % CI overlapper med den mindste klinisk relevante forskel. *Reduktion af OCS* er ligeledes nedgraderet, da data stammer fra et enkelt mindre studie, og yderligere fordi 95 % CI for andel, der opnår 0 i OCS, er meget bredt og kan føre til forskellige kliniske beslutninger. *Livskvalitet* er ligeledes nedgraderet, fordi 95 % CI er meget bredt og kan føre til forskellige kliniske beslutninger.

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.

4.1.5 Opsummering

Kritiske effektmål

Evidensgennemgangen viser en klinisk relevant effekt af omalizumab på det kritiske effektmål reduktion af eksacerbationer. Dog overlapper 95 % CI med den mindste klinisk relevante forskel på 25 %. Der er risiko for bias og tegn på heterogenitet. For andel, der opnår 0 eksacerbationer, opnås ikke en klinisk relevant effekt på 10 %-point, men 95 % CI overlapper med denne værdi. Fagudvalget vurderer, at evidensen på eksacerbationer er indirekte i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling, som ikke er direkte overførbart til danske forhold. Især nævnes inklusion af patienter med moderat sygdom og den manglende systematiske udredning i alle studier, hvilket ikke afspejler dansk guldstandard. Evidenskvaliteten for dette effektmål er meget lav.

Omalizumab har i et enkelt studie vist en klinisk relevant effekt på reduktion af daglig OCS; denne opnåede dog ikke statistisk signifikans på andel, der helt kan undvære OCS, og der var ikke udført statistisk analyse på den gennemsnitlige reduktion. Samtidig med at der kunne nedtrappes OCS for patienter behandlet med omalizumab i studiet sås en numerisk forbedring af parametre relateret til astmakontrol. Vurderingen af effektmålet baserer sig på data fra et enkelt studie med 82 patienter, og der er derfor stor usikkerhed på estimerne. Studiet er ikke blindet, og der var ikke foruddefineret et systematisk regime for nedtrapning af OCS. Dette medfører risiko for bias. Evidenskvaliteten for dette effektmål er meget lav.

Vigtige effektmål

Fagudvalget vurderer, at for ingen af de vigtige effektmål ses en sikker klinisk relevant effekt af omalizumab sammenlignet med placebo/kontrol. Dog ses en forbedring af lungfunktion, astmakontrol og livskvalitet til fordel for omalizumabbehandling, men nonsignifikante effekter på frafald af patienter og SAE's. Resultaterne fra hovedparten af studierne angiver ikke en klinisk relevant effekt på livskvalitet, mens resultater fra enkelte studier antyder en klinisk relevans. Der findes ikke tilstrækkeligt data på sygefravær, og dette indgår derfor ikke i vurderingen. Fagudvalget vurderer, at evidensen er indirekte i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling, som ikke er direkte overførbart til danske forhold. Især nævnes inklusion af patienter med moderat sygdom og den manglende systematiske

udredning i alle studier, hvilket ikke afspejler dansk guldstandard. Der er risiko for bias grundet manglende blinding og uklarhed omkring randomisering for alle vigtige effektmål på nær frafald. Der er inkonsistens og unøjagtighed i resultaterne for astmakontrol og livskvalitet. Evidenskvaliteten er lav eller meget lav for de vigtige effektmål.

Bivirkningerne er generelt få og håndterbare især sammenlignet med OCS, som i nogle tilfælde vil være patientens alternativ. Der ses generelt ikke mange events i de kliniske studier og ingen overvægt af events for omalizumabgruppen. Anafylaksi er beskrevet som en sjælden bivirkning. Dette vurderes af fagudvalget at være en alvorlig bivirkning, dog håndterbart på et sygehus.

Subgrupper: Der var ingen subgruppeanalyser på lungefunktionsniveau. Subgruppeanalyser på katteallergi viser, at der ved allergi over for kat også er effekt af omalizumab på eksacerbationsraten. Fagudvalget har taget disse forhold i betragtning ved formulering af kriterier for opstart af behandling med omalizumab i det omfang, det blev vurderet relevant.

4.1.6 Diskussion

Ud fra den gennemgåede evidens for effekt og bivirkninger anbefaler fagudvalget at overveje omalizumab behandling, dog kun til patienter med svær, allergisk astma der, trods udredning og behandling ifølge dansk guldstandard for mulig svær astma, har behov for reduktion i eksacerbationer og/eller med behov for reduktion i daglig OCS. Opstartskriterierne følger nedenfor. Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale omalizumab til patienter, som udelukkende har behov for daglig symptomlindring. Samlet evidenskvalitet er meget lav.

Anbefalingen skal ses i lyset af, at der for denne specifikke patientgruppe ikke findes andre behandlingsmuligheder med samme gunstige bivirkningsprofil, fraset de der også har eosinofili, hvor anti-IL-5 deslige er en mulighed. Muligheden for at behandlingen er effektiv foreligger, og derfor bør omalizumab overvejes. Dog bør der monitoreres tæt, og behandlingen bør seponeres ved manglende effekt.

Omalizumab har formentlig en klinisk relevant effekt på reduktion af eksacerbationer og reduktion af daglig OCS. Det kan ikke udelukkes, at omalizumab medfører forbedringer på lungefunktion, astmakontrol og livskvalitet, men forbedringernes størrelse var enten for usikre eller mindre end de prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle. Fagudvalget vurderer disse mulige forbedringer som et plus, sammenholdt med de kliniske betydende forbedringer på de kritiske parametre. Sygefravær kunne ikke undersøges tilstrækkeligt.

Evidensen er tilvejebragt i studier af varierende kvalitet, og der ses tegn på heterogenitet i flere metaanalyser. Samtidig er en del af datamængden for flere effektmål vurderet narrativt, idet resultaterne ikke var opgivet tilstrækkeligt til at kunne indgå i en metaanalyse. Dette svækker tiltroen til den gennemgåede evidens, og kvaliteten vurderes samlet set at være meget lav.

Omalizumab er sidste trin i behandlingen for svær, allergisk astma, og eneste medicinske alternativ er OCS, fraset anti-IL-5 hos patienter med samtidig eosinofili. Da astma er en kronisk sygdom, vil behandlingen i mange tilfælde skulle gives resten af livet. OCS er forbundet med en lang række bivirkninger, som er til stor gene for patienter i livslang behandling. Samtidig er eksacerbationer forbundet med stort ubehag og til tider frygt for eget liv for patienter, som er hårdt ramt af dette.

Risikoen for anafylaksi er rapporteret for omalizumab. Dette vurderes af fagudvalget at være en alvorlig bivirkning, dog håndterbart på et sygehus. Tyngden af øvrige bivirkninger er meget lav, især sammenlignet

med OCS som i nogle tilfælde vil være patientens alternativ. Som yderligere support ses det i kliniske studier, at der ikke er flere, der falder fra, ved omalizumabbehandlingen sammenlignet med placebo, samt at der ikke ses en større samlet hyppighed af SAE's.

4.1.7 Øvrige forhold

Opstart

Konklusion: Behandling med omalizumab bør overvejes til patienter med svær, allergisk astma, som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [1].
- Behandlingstrin svarende til svær astma, jf. ERS/ATS' retningslinjer [2], det vil sige kombinationsbehandling med højdosis ICS samt en eller flere tillægsbehandlinger og/eller fast behandling med OCS.
- Allergisk astma: Påvist sensibilisering overfor et helårsallergen ved priktest og/eller måling af forhøjede specifikke IgE-antistoffer (> 0,35 kU/L) samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet.
- ≥ 2 årlige eksacerbationer OG/ELLER daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Fagudvalget mener ikke, at det er relevant at have lungefunktion FEV1% af forventet < 80 % som opstartskriterium for omalizumab.

Uddybning:

1. Systematisk udredning af svær astma: Udredning af svær astma skal være foregået, jf. DLS' retningslinje "Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma" [5]. I korte træk indebærer det følgende:
 - bekræftelse af astmadiagnose og hvis relevant udelukkelse af differentialdiagnoser
 - tjekke behandlingsbarrierer, sygdomsforståelse, medicinadhærens og korrekt inhalationsteknik
 - triggers undgås, og forværende faktorer (komorbiditeter) behandles.
2. Behandlingstrin: Fagudvalget definerer svær astma, jf. ERS/ATS' retningslinjer [8]. Patienten skal have modtaget behandling svarende til svær astma i det foregående år, det vil sige kombinationsbehandling med højdosis ICS samt 2nd controller (f.eks. langtidsvirkende β 2-agonist) og/eller fast behandling med oralt steroid.
3. Allergisk astma: Påvist sensibilisering overfor et helårsallergen ved priktest og/eller måling af forhøjede specifikke IgE-antistoffer (> 0,35 kU/L) samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet.
4. Eksacerbationer eller daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS: Omalizumab har sin primære klinisk relevante effekt på eksacerbationsraten og OCS-reduktion. Derfor anbefales det, at omalizumab opstartes til patienter med ≥ 2 årlige eksacerbationer eller til patienter, som har fået daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

5. Lungefunktion: Lægefagligt og videnskabeligt er der ikke belæg for at mene, at lungefunktion < 80 % af forventet FEV1 bør være et opstartskriterium. Ydermere har omalizumab ikke en påvist klinisk relevant effekt på lungefunktionen. Biologisk og farmakologisk er der ikke noget, der tyder på, at en nedsat lungefunktion skulle kunne påvirke effekten af omalizumab i en positiv retning. Lungefunktion bør derfor ikke være indikator i forhold til, om der for den enkelte patient kan opnås en effekt af lægemidlet. Tværtimod vurderer fagudvalget, at det kan være skadeligt for patienter med svær, allergisk astma, som opfylder øvrige relevante opstartskriterier, at skulle vente indtil deres lungefunktion er < 80 % af forventet, og der kan være sket remodelering/ødelæggelse af lungevæv etc.

En række kliniske trials på omalizumab har anvendt < 80 % af FEV1% forventet som et inklusionkriterium. Fagudvalget mener, at dette er et levn fra tidligere tider, hvor man brugte FEV1% til at definere astmasværhedsgrad, hvilket man ikke gør længere [8]. I nyere studier med biologiske lægemidler der er udviklet efter ændret definition af svær astma (som f.eks. anti-IL-5-behandling), er man da også gået bort fra at anvende FEV1 som inklusionskriterie. FEV1% af forventet er beregnet i forhold til et valgt "normalmateriale", der har været tilgængelig på et givent tidspunkt. Disse har ikke altid været af lige god kvalitet. Nyere materialer, der nu anbefales af ERS [36], er mere retvisende, men tilsvarende ikke det som studierne primært baseres på. Desuden er der på individuel basis stor variation i, hvad der kan være normalt, så en given patient med en fra start god lungefunktion kan de facto godt have tabt 25-30 % af sin lungefunktion uden at opfylde kriteriet for FEV1% < 80 %.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af omalizumab monitoreres 4 måneder efter opstart med henblik på vurdering af bivirkninger og umiddelbar vurdering af effekt på OCS reduktion, astma kontrol og livskvalitet. Efter 12 måneder monitoreres med henblik på vurdering af behandlingseffekt på antal årlige eksacerbationer, og der tages stilling til om behandlingen kan fortsætte eller bør seponeres. Hvis behandlingen fortsættes monitoreres hvert år.

Patienten bør ses af sin speciallæge mindst 2 gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Kriterier for seponering af behandling

Omalizumab bør seponeres ved manglende effekt. Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Denne vurdering bør tage udgangspunkt i, om patienten har oplevet et fald på > 25 % i årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation), og/eller om patienten har kunnet reducere sit forbrug af OCS med > 20 % (dog > 50 % ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosering og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosering systemisk steroid svarende til ca. 2,5-5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid.

Et enkelt randomiseret kontrolleret studie af Ledford 2016 undersøger seponering efter langtidsbehandling (over 5 år) med omalizumab. Disse resultater viser, at de, der seponerer (skifter til placebo), har en øget risiko (hazard ratio, 0,49 [95 % CI: 0,28; 0,86]) for at få en eksacerbation indenfor et år. Samtidig ses en statistisk signifikant forværring af deres astmakontrol sammenlignet med gruppen, der fortsætter med omalizumab.

Fagudvalget vurderer ud fra egne erfaring og øvrig litteratur, at for patienter, som oplever gavnlig effekt af omalizumab, bør seponering alligevel overvejes efter 5 år, da nogle patienter vil have opnået en vedvarende effekt. Såfremt man vælger at lave et seponeringsforsøg, er det vigtigt, at der foretages tæt løbende monitorering med henblik på, om der fortsat er tilstrækkelig sygdomskontrol.

En del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.

Patientværdier og præferencer

Der er i litteratursøgningen identificeret to studier, som belyser dele af spørgsmålet om patientværdier og præferencer for omalizumab i forhold til adhærens, som er en velkendt problematik indenfor astma: Janson 2015 [37] Caminati 2016 [38].

Caminati et al. [38] har specifikt fokus på svær astma. Forfatterne identificerer syv RCT-studier (n = 1.719) og 19 observationsstudier ('real life studies') (n = 13.466) ved en systematisk litteratursøgning og foretager desuden en retrospektiv gennemgang af en italiensk klinisk database (Italian North East Omalizumab Network NEONet database) (n = 221). I RCT-studierne lå frafaldet på mellem 7,1 og 19,4 % med uønskede hændelser som hyppigste rapporterede årsag. I observationsstudierne var der mellem 0 og 45,5 %, som frafaldt behandlingen, hyppigst på grund af manglende effekt. I databasen var der 32 %, som stoppede behandlingen med et større antal frafald over tid. De hyppigste årsager var 'patientbeslutning' og manglende effekt. Der er således en relativt stor andel af patienterne, som ophører med behandlingen, især i observationsstudierne og databasen. Fagudvalget vurderer, at dette afspejler populationen i den kliniske virkelighed bedre end RCT-studierne.

Caminati fremfører, at omalizumab muligvis medfører bedre adhærens end medicin, som patienten selv skal administrere, men der er stadig begrænset evidens til at understøtte dette. Omvendt er det muligt, at ulemperne ved at skulle på hospitalet (transport, tidsforbrug, øget følelse af at være syg, fravær fra arbejde, økonomiske omstændigheder osv.) kan sænke tolerancen i forhold til manglende effekt af behandlingen og dermed hurtigere føre til ophør af behandlingen, hvis patienten skønner, at ulemperne overstiger den gavnlige effekt.

Dette understøttes i studiet af Janson et al. [37], som følger 289 patienter med moderat eller svær astma igennem 5 år i et observationsstudie for at evaluere adhærens hos patienter, som påbegynder behandling med omalizumab. De viser, at hyppigere dosering medfører flere manglende doseringer, og at 80 % af patienterne, som skulle tage omalizumab hver anden uge (n = 152) og 65 % af patienterne, som skulle tage omalizumab hver fjerde uge (n = 137), manglede mindst én dosis. Henholdsvis 19,2 % og 14,3 % manglede mindst 30 % af doserne.

Fagudvalget vurderer herudover, at behandlingen ikke medfører et stort ubehag for patienten i forhold til den mulige gavnlige effekt. De rapporterede bivirkninger er håndterbare. Eneste medicinske alternativ til disse patienter er daglig OCS, fraset gruppen med eosinofili, hvor anti-IL-5 er et alternativt. Daglig OCS er forbundet med en stor tyngde af bivirkninger såsom knogleskørhed, sukkersyge, overvægt etc., og det er vigtigt for patienterne, at den samlede mængde af OCS reduceres så meget som muligt for at undgå alvorlige langsigtede bivirkninger. De fleste patienter vil være villige til at risikere de beskrevne bivirkninger for omalizumabbehandling for at forsøge at opnå den beskrevne effekt. Tanken om at skulle modtage en injektion kan give overvejelser hos patienter, især børn og unge. Behandlingen udskrives af specialiserede læger, og patienten følges af samme læger. Dette vurderes som værende af positiv værdi for patienten, idet det kan fremme adhærens og sygdomsforståelse hos patienten. Dette underbygges af, at man i kliniske studier også ser en effekt ved placebobehandling. Patienten skal møde på hospital hver 2.-4. uge for at modtage behandlingen, hvilket indebærer tidsforbrug og eventuel øget sygdomsfølelse. Hyppigheden af hospitalsbesøg er negativt for patienterne, især hvis man har et job og skal holde fri en dag hver 2.-4. uge. Er der mulighed for, at patienterne kan få injektionen af en sygeplejerske på et regionshospital, vil dette være at foretrække, da det vil spare transporttid. Systematisk udredning nævnes også at være af stor positiv værdi for patienterne, da de på denne måde kan få den rette behandling.

Fagudvalget vurderer, at en del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der findes for nuværende ikke en kendt prædikator, som retvisende kan forudsige, om den enkelte patient, der opfylder kriterier for opstart, vil opnå en effekt af omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.

4.1.8 Medicinrådets anbefaling

Hvilke voksne patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?

Overvej at anvende omalizumab til voksne patienter med svær, allergisk astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid. Evidenskvaliteten er meget lav.

Fra evidens til anbefaling

Balance mellem klinisk effekt og bivirkninger	Der ses en signifikant og klinisk relevant effekt på kritiske effektmål (eksacerbationsrate og reduktion af oral kortikosteroid (OCS)). Der ses i de fleste studier samtidig en signifikant effekt på vigtige effektmål (lungefunktion, astmakontrol, livskvalitet), som vurderes ikke at opnå klinisk relevans. Der ses ikke en øget mængde af alvorlige uønskede hændelser eller et større frafald i de kliniske studier. Tyngden af bivirkninger er meget lav.
Evidensens kvalitet	Der er meget lav evidenskvalitet for de kritiske effektmål eksacerbationsrate og OCS-reduktion samt på hovedparten af de vigtige effektmål, primært fordi de inkluderede patienter ikke er udredt og behandlet for svær astma i henhold til dansk standard, og da mange studier ikke er dobbeltblindede.
Patientværdier og præferencer	Behandlingen medfører ikke et ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. Anvendelse af omalizumab er forbundet med hyppige hospitalsbesøg, hvilket kan have negative konsekvenser for patienternes dagligdag. De fleste patienter vil være villige til at risikere de beskrevne bivirkninger og et øget tidsforbrug for at forsøge at opnå den beskrevne effekt. Eneste medicinske alternativ til omalizumab til disse patienter er daglig OCS, fraset gruppen med eosinofili, hvor anti-IL-5 er et alternativ. Daglig OCS er forbundet med en stor tyngde af bivirkninger såsom knogleskørhed, sukkersyge, overvægt etc., og det er vigtigt for patienterne, at den samlede mængde af OCS reduceres så meget som muligt for at undgå alvorlige langsigtede bivirkninger. En del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ikke opgjort (ingen ligestilling ved dette spørgsmål).
Andre overvejelser	Opstart af behandling med omalizumab er kun indiceret, såfremt patienten har gennemført systematisk udredning af mulig svær astma, således at diagnosen svær, allergisk astma er sikker, og potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om.

Øvrige forhold

Opstart

Behandling med omalizumab bør overvejes til patienter med svær, allergisk astma, som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [1].
- Behandlingstrin svarende til svær astma i det foregående år, jf. ERS/ATS' retningslinjer [2], dvs. kombinationsbehandling med højdosis ICS samt en eller flere tillægsbehandlinger og/eller fast behandling med OCS.
- Allergisk astma: Påvist sensibilisering overfor et helårsallergen ved priktest og/eller måling af forhøjede specifikke IgE antistoffer (> 0,35 kU/L) samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet.
- ≥ 2 årlige eksacerbationer OG/ELLER daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af omalizumab monitoreres 4 måneder efter opstart med henblik på vurdering af bivirkninger og umiddelbar vurdering af effekt på OCS-reduktion, astmakontrol og livskvalitet. Efter 12 måneder monitoreres med henblik på vurdering af behandlingseffekt på antal årlige eksacerbationer, og der tages stilling til, om behandlingen kan fortsætte eller bør seponeres. Hvis behandlingen fortsættes monitoreres hvert år.

Patienten bør ses af sin speciallæge mindst 2 gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Kriterier for seponering af behandling

Omalizumab bør seponeres ved manglende effekt. Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Denne vurdering bør tage udgangspunkt i, om patienten har oplevet et fald på > 25 % i årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation), og/eller om patienten har kunnet reducere sit forbrug af OCS med > 20 % (dog > 50 % ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosis og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosis systemisk steroid svarende til ca. 2,5-5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid.

For patienter, som oplever gavnlig effekt af omalizumab, bør seponering overvejes efter 5 år. Såfremt man vælger at lave et seponeringsforsøg, er det vigtigt, at der foretages tæt løbende monitorering med henblik på, om der fortsat er tilstrækkelig sygdomskontrol.

En del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.

4.2 Hvilke pædiatriske patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?

4.2.1 Litteratur

Den sekundære litteratur er den samme som for spørgsmål 4.1, se afsnit 4.1.1.

Primær litteratur

Der blev identificeret fire randomiserede studier, publiceret i seks artikler, hvor effekten af omalizumab til behandling af børn 6-18 år blev undersøgt. Hovedstudierne er Lanier et al., 2009 [39], Busse et al., 2011 [40], Teach et al., 2015 [41] og Sly et al., 2017 [42]. Kulus et al., 2010 [43] er en publikation med resultater fra en subgruppe af børn med svær astma fra Lanier et al., og Sorkness et al. 2013 [44] er en publikation med post hoc-analyser fra Busse et al.

4.2.2 Studiekarakteristik

Karakteristika varierer studierne imellem i forhold til design, opfølgningstid, aldersgrænser, intensitet af den underliggende astmabehandling og antal tidligere eksacerbationer. Eventuel heterogenitet i resultater er vurderet med henblik på disse forskelle i design og karakteristik. Oversigt over studiekarakteristika kan ses i Bilag 11: Studiekarakteristika, omalizumab børn, og baselinekarakteristika i Bilag 12:

Baselinekarakteristika, omalizumab børn.

Studiet af Lanier et al. [39] er det største studie og samtidig det, der bedst kan sammenlignes med danske forhold. Studieperioden er 52 uger, hvoraf dosis af inhalationssteroid holdes stabil i de første 24 uger, og justering af dosis er tilladt i de sidste 28 uger.

Studiet af Busse et al. [40] har en behandlingsperiode på 60 uger, hvoraf de første 12 uger betragtes som 'wash-in' periode, det vil sige den tid, der forventes at skulle til, før behandlingseffekten sætter ind. Studiet inkluderer 'inner city'-børn, hvor andelen af kaukasere er < 3 %, ca. en fjerdedel af forældrene har gået i skole < 12 år (ikke færdiggjort 'high school'), op mod en tredjedel af forældrene er uden arbejde, og halvdelen har en husstandsindkomst på under \$ 10.000 om året (svarende til ca. DKK 100.000). Fagudvalget vurderer, at disse forhold kan have indflydelse på børnenes astmasymptomer og -kontrol, og at de generelt ikke er gældende i en dansk population.

Studiet af Sly et al. [42] har til formål at undersøge, hvorvidt behandling med omalizumab i én sæson, hvor antallet af virusassocierede eksacerbationer reduceres, har en positiv effekt i den efterfølgende sæson. Studiet er derfor designet med en 22 ugers intervention og opfølgning efter 2 år.

Studiet af Teach et al. [41] undersøger, om start af behandling med omalizumab 4-6 uger inden skolestart har en forebyggende effekt på antallet af eksacerbationer i løbet af efteråret.

4.2.3 Effektmål

Eksacerbationer

Der blev identificeret fire studier, som opgør eksacerbationer. Det er ikke muligt at samle disse i en metaanalyse, da effektmålet er opgjort forskelligt.

I studiet af Lanier et al. [39] er risikoen for klinisk relevante eksacerbationer opgjort, defineret som forværring af astmasymptomer, der kræver fordobling af baseline ICS-dosis og/eller behandling med

(rescue) systemisk kortikosteroid ≥ 3 dage. Risikoen for eksacerbationer er reduceret med 31 % (rate ratio 0,69 [95 % CI 0,53; 0,90] efter 24 ugers behandling med omalizumab med samtidig stabil behandling med inhalationssteroid (medmindre justering var påkrævet i forbindelse med eksacerbation). For subgruppen af børn med svær astma (opgjort i studiet af Kulus et al. [43]) er reduktionen på 44 % (rate ratio 0,66 [95 % CI 0,44; 0,99]). Effekten er statistisk signifikant og overstiger den på forhånd definerede mindste klinisk relevante forskel på 25 %, dog med en vis usikkerhed.

Sly et al. [42] finder ingen forskel i forekomsten af moderate eksacerbationer, men i behandlingsperioden (5 måneder) var der 1 ud af 14 i omalizumabgruppen (7 %) og 6 ud af 13 i placebogruppen (46 %), der fik en svær eksacerbation. Usikkerheden ved disse resultater er stor, da der er meget få børn med i studiet. Ved opfølgning efter 2 år sås ingen forskel mellem grupperne.

I studiet af Teach et al. [41] var der for subgruppen af børn, der blev behandlet ifølge trin 5 signifikant lavere odds for mindst 1 eksacerbation i omalizumabgruppen versus placebogruppen (32,6 % vs. 15,1 %; OR 0,37 [95 % CI 0,17; 0,81]) i løbet af behandlingsperioden på 90 dage. Estimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel, men med stor usikkerhed. For børn, der blev behandlet ifølge trin 2-4, var der ingen signifikant forskel.

I studiet med 'inner-city'-børn af Busse et al. [40] rapporteres, at andelen af børn, der får 1 eller flere eksacerbationer i løbet af studieperioden (60 uger), var 30,3 % i omalizumabgruppen mod 48,8 % i placebogruppen. Dette overstiger den klinisk relevante forskel på 10 %-point, men 95 % CI overlapper med denne værdi.

Inhalationssteroid

Forbrug af inhalationssteroid blev tilføjet som effektmål for studierne, der inkluderede børn. Måleenheden er andel, der opnår at reducere fra højdosis til moderat dosis af inhalationssteroid. Den mindste klinisk relevante forskel blev af fagudvalget defineret som 15 %-point.

For subgruppen med svær astma fra studiet af Lanier et al. [43] var der ingen signifikant forskel mellem grupperne i den procentvise reduktion af Fluticason fra baseline til 52 uger (inkluderende både stabil og justerbar steroidfase): omalizumab 2,5 %; placebo 2,0 %. Der er kun angivet baselineværdier for begge grupper samlet: 744 (SD 262,73) $\mu\text{g}/\text{dag}$. Den absolutte reduktion med antagelse om samme baselineforbrug i begge grupper er 18,6 $\mu\text{g}/\text{dag}$ for omalizumab og 14,88 $\mu\text{g}/\text{dag}$ for placebo. Fagudvalget vurderer, at denne mindre reduktion ikke kan betragtes som værende klinisk relevant.

Busse 2011 [40] viste en statistisk signifikant forskel mellem grupperne, målt på inhalationssteroiddosis (budesonidækvivalent) ved afslutningen af studiet, hvor omalizumab- versus placebogruppen i gennemsnit inhalerede henholdsvis 663 (SE 23,3) og 771 (SE 23,5) $\mu\text{g}/\text{dag}$ (difference: -109 [-172; -45], $p = 0,0012$). Forskellen vurderes ikke at være klinisk relevant. Dermed havde begge grupper et moderat forbrug af inhalationssteroid ved studiets afslutning.

Lungefunktion præ-bronkodilator FEV1

I de tre studier, som rapporterede lungefunktion som effektmål [40–42], var der ingen signifikant forskel mellem omalizumab- og placebogruppen.

I studiet af Busse et al. [40] blev lungefunktionen opgjort i FEV1% forventet ved 48 ugers opfølgning, justeret for studie site, besøg, sæson, dosering og baselineværdier. Baselineværdierne var 92,9 (SE 18,7) for omalizumabgruppen og 92,2 (SE 17,6) for placebogruppen. Ved studiets afslutning havde omalizumabgruppen en værdi på 92,6 (SE 0,60) og placebogruppen på 91,7 (SE 0,64). Forskellen på 0,92 [95 % CI: -0,81; 1,02] var ikke statistisk signifikant.

Studiet af Teach et al. [41] opgør ligeledes lungefunktionen i FEV1% forventet ved afslutningen af studiet, justeret for studie site og dosering. Baselineværdien var gennemsnitligt 90,1 (SD 16,6) for hele studiepopulationen. Ved studiets afslutning havde subgruppen af børn, der blev behandlet ifølge trin 5 i omalizumabgruppen, en værdi på 91,1 (SE 1,07) og placebogruppen på 92,2 (SE 1,91). For subgruppen af børn, der blev behandlet ifølge trin 2-4, havde omalizumabgruppen en værdi på 93,2 (SE 1,15) og placebogruppen på 92,8 (SE 2,02). Der var ingen statistisk signifikante forskelle.

Sly et al. [42] angiver ingen estimater for effekten på lungefunktion, men konkluderer at der ikke blev fundet nogen statistik signifikant eller klinisk relevant ændring. Baselineværdierne for FEV1/FVC Z-score var -1,38 (SD 1,36) for omalizumabgruppen og -1,55 (SD 1,31) for placebogruppen.

Astmakontrol

To studier opgjorde effektmålet astmakontrol.

I studiet af Busse et al. [40] blev astmakontrol opgjort for subgrupper af børn på henholdsvis 4-11 år og 12-20 år, målt på C-ACT/ACT-score i løbet af den sidste måned. Antallet af børn i hver subgruppe er ikke opgjort, men i beregningerne er det antaget, at børnene fordeler sig ligeligt i grupperne. Ændringer fra baseline inkl. usikkerhed er ikke rapporteret. For de yngste børn (C-ACT) var der en forskel mellem omalizumab- og placebogruppen efter 48 ugers behandling på 0,78 point [95 % CI: 0,21; 1,35], hvilket er statistisk signifikant. Den mindste klinisk relevante forskel for C-ACT kendes ikke. For de ældre børn (ACT) var forskellen 0,19 point [95 % CI: 0,42; 0,79], hvilket ikke er statistisk signifikant. For ACT opnås den mindste klinisk relevante forskel på 3 point ikke.

Studiet af Teach et al. [41] finder en lignende effekt på astmakontrol målt på henholdsvis ACT og C-ACT i subgrupperne behandlet ifølge henholdsvis trin 5 og trin 2-4. Kun for gruppen af børn ≥ 12 år behandlet ifølge trin 5 er der en statistisk signifikant forskel (1,28 [95 % CI: 0,08; 2,48]), som imidlertid ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

Livskvalitet

Der ses ingen signifikant forskel i livskvalitet efter 24 ugers behandling med omalizumab og stabilt forbrug af inhalationssteroid i forhold til placebo, målt med 'r Astma Quality of Life Questionnaire' (PAQLQ), overall score, i studiet af Lanier et al. [39] (Least squares mean difference 0,04 in favor of omalizumab ($p = 0,676$)).

Serious adverse events

I en metaanalyse på tre af studierne (Busse et al. [40], subgruppen med svær astma fra Lanier et al. (publikation af Kulus et al.) [43] samt de to subgrupper fra Teach et al. som behandles ifølge henholdsvis trin 5 (Teach 2015a) og trin 2-4 (Teach 2015b) [41]), ses en statistisk signifikant lavere risiko for alvorlige hændelser i omalizumabgruppen i forhold til placebogruppen (RR 0,40 [95 % CI 0,24; 0,67]).] (Figur 8). Beregnet via medianen af kontroleventraten (6,06 %) bliver den absolutte reduktion -3,6 %-point (95 % CI: -4,6; -2,0).

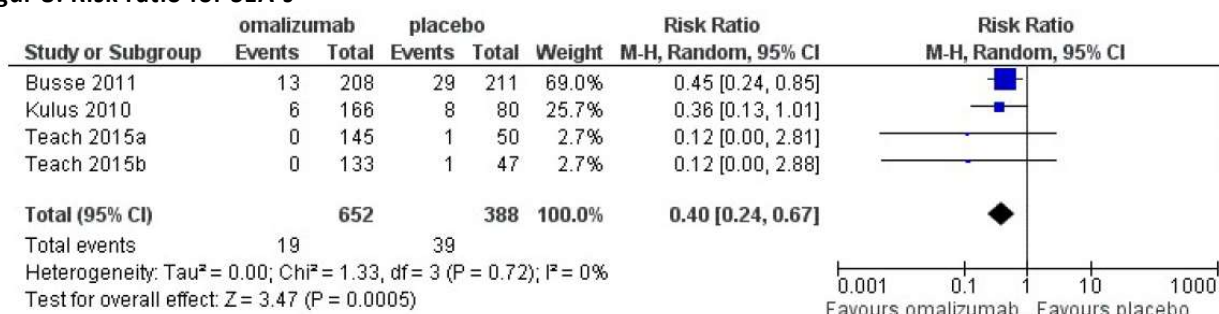
I Busse et al. [40] var der 6,3 % og 13,7 % af patienterne i henholdsvis omalizumabgruppen og placebogruppen, der oplevede en alvorlig hændelse, hvoraf hovedparten var astmarelaterede indlæggelser. Anafylaksi forekom hos syv deltagere, heraf en i omalizumabgruppen, som oplevede mild hoste og halskløe efter at have modtaget den sidste injektion i studiets forløb. Forskellen på 7,4 %-point opnår den på forhånd definerede mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

i Kulus et al. [43] var der 3,6 % i omalizumabgruppen og 10 % i placebogruppen, der oplevede alvorlige hændelser. Der var to tilfælde af pneumoni i placebogruppen, og i omalizumabgruppen var der en patient,

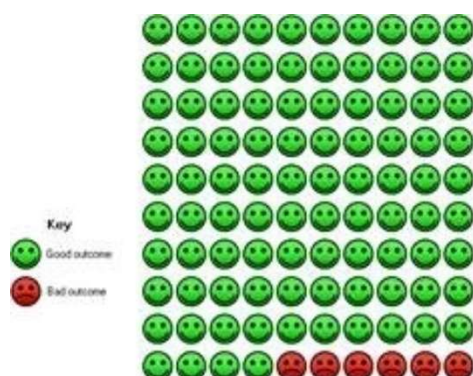
som ophørte i studiet pga. bronchitis. Forskellen på 6,4 %-point opnår den på forhånd definerede mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

I studiet af Teach et al. [41] var der ingen alvorlige hændelser i omalizumabgrupperne og 1 hændelse i hver af kontrolgrupperne. Her var forskellen ikke statistisk signifikant.

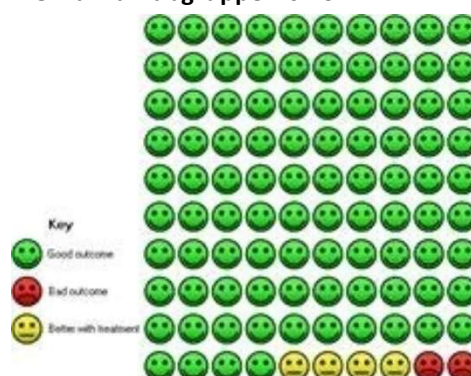
Figur 8: Risk ratio for SEA's



Kontrolgruppe risiko



Omalizumabgruppe risiko



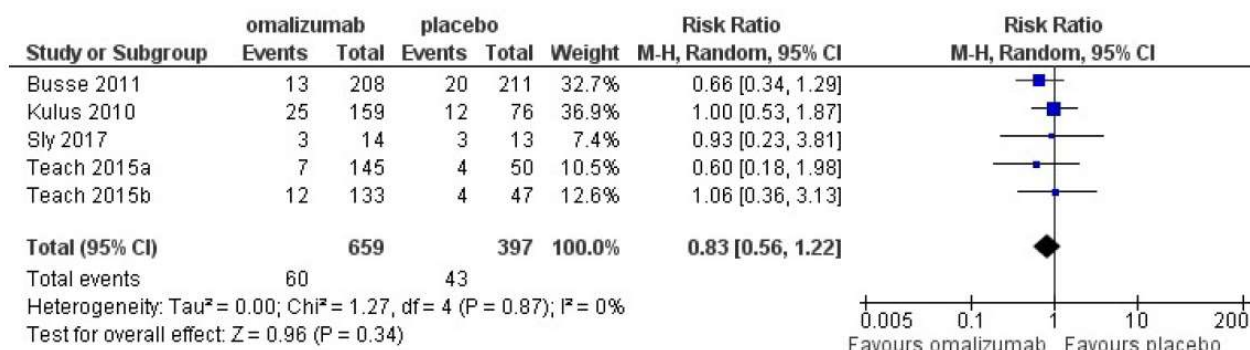
Specifikke Bivirkninger

Der henvises til afsnittet *Specifikke bivirkninger*, beskrevet for voksne med svær, allergisk astma, s. 35.

Frafald af patienter

Frafald er opgjort i en metaanalyse med resultater fra Busse et al. [40], subgruppen med svær astma fra Lanier et al. (publikation af Kulus et al.) [43], Sly et al. [42] og Teach et al. [41], sidstnævnte for de to subgrupper behandlet ved henholdsvis trin 5 (Teach 2015a) og trin 2-4 (Teach 2015b). Der var ingen statistisk signifikant forskel i frafald under studieperioden mellem grupperne (Figur 9).

Figur 9: Risk ratio for frafald



Sygefravær

Sygefravær i form af 'missed school days' i løbet af 48 ugers behandling blev evalueret i studiet af Busse et al. [40]. I omalizumab- og kontrolgruppen var det i gennemsnit henholdsvis 0,16 (SD 0,47) og 0,25 (SD 0,47) dage med en signifikant forskel på -0,09 dage [95 % CI -0,18; -0,01]. Forskellen var ikke klinisk relevant, da den mindste klinisk relevante forskel var defineret som 5 dage på et år.

'Missed school days' var opgjort i procent af de 90 behandlingsdage i studiet af Teach et al. [41]. For subgruppen, der fik behandling ifølge trin 5, var der 1,4 % (SD 0,36) svarende til 1,26 dage og 3,2 % (SD 6,71) svarende til 2,88 dage i henholdsvis omalizumab- og placebogruppen, med en statistisk signifikant forskel på 1,62 dage (-1,8 % [95 % CI -3,83; -1,36]). Det er vanskeligt at sige, om dette svarer til en klinisk relevant forskel, da opfølgningstiden var på 90 dage. For subgruppen, der fik behandling ifølge trin 2-4, var der 0,9 % (SD 2,75) svarende til 0,8 dage og 0,8 % (SD 2,56) svarende til 0,7 dage i henholdsvis omalizumab- og placebogruppen; her var ingen statistisk signifikant forskel.

4.2.4 Evidenskvalitet og GRADE

Vurdering af evidensens kvalitet for alle effektmål er sammenfattet i GRADE evidensprofil (Tabel 7). Den samlede kvalitet af evidensgrundlaget for sammenligningen vurderes at være meget lav.

Tabel 7: Omalizumab til børn med svær, allergisk astma

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Omalizumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Rate ratio: årlig eksacerbationsrate (follow up: mean 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious ^c	none	-/166	-/80	Rate ratio 0,66 (0,44 to 0,99)	1 more per 1.000 (1 more to 2 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Risk ratio: andel der opnår 0 eksacerbationer (follow up: mean 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^{b,d}	serious ^e	none	145/208 (69,7 %)	108/211 (51,2 %)	RR 1,36 (1,16 to 1,60)	184 more per 1.000 (from 82 more to 307 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Astmakontrol, ændring (follow up: mean 17-48 weeks; assessed with: ACT/C-ACT. Mindste klinisk relevante forskel, ACT = 3 point; Scale from: 5/0 to 25/27)												
2	randomised trials	not serious	not serious ^f	very serious ^{b,g}	serious ^e	none	164	164	-	MD 1,09 higher (0,89 higher to 1,28 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Serious adverse events (antal patienter) (follow up: mean 17-48 weeks)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^h	none	19/652 (2,9 %)	39/388 (10,1 %)	RR 0,40 (0,24 to 0,67)	60 fewer per 1.000 (from 33 fewer to 76 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Frafald (follow up: mean 17-48 weeks)												
5	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	60/659 (9,1 %)	43/397 (10,8 %)	RR 0,83 (0,56 to 1,22)	18 fewer per 1,000 (from 24 more to 48 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Sygefravær, ændring, antal dage (follow up: mean 17-48 weeks)												
3	randomised trials	not serious	not serious ^j	serious ^b	not serious	none	467	300	-	MD 0,53 lower (1,4 lower to 0,33 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Omalizumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Lungefunktion: Andel der opnår en forbedring på 12 % (follow up: mean 17-48 weeks)												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^e	none	Ingen signifikant forskel mellem omalizumab- og placebogruppen, målt på FEV1% forventet og/eller FEV1:FVC ratio				⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (follow up: mean 24 weeks; assessed with: PAQLQ)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^e	none	Ingen signifikant forskel (Least squares mean difference 0,04 in favor of omalizumab (p = 0,676))				⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Inhalationssteroid reduktion												
2	randomised trials	not serious	serious ^k	Serious ^b	serious ^e	none	To studier måler på dette. I Lanier et al., som er det studie, som er mest tilsvarende danske forhold, findes ikke en klinisk relevant effekt.				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

a. Kun ét studie med relativt få individer 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. Generelt gælder det for studierne, at der er manglende systematisk udredning af svær astma, samt at populationen inkluderer patienter med moderat astma og ikke kun svær astma. Derfor nedgraderes for indirekthed.

c. Kun ét studie med relativt få individer ligger til grund for dette effektmål. Data er fra en subgruppe fra et hovedstudie og populationens størrelse har derfor ikke statistisk styrke til at vise en effekt med sikkerhed. Derfor nedgraderes for stor unøjagtighed.

d. Studiet inkluderer 'inner city'-børn, hvor andelen af kaukasere er < 3 %, og den socioøkonomiske status generelt er anderledes end i Danmark. Fagudvalget vurderer, at disse forhold samlet fører til en nedgradering for indirekthed.

e. Analysen for dette effektmål er baseret på relativt få individer. Derfor nedgraderes for unøjagtighed.

f. Der er et meget lille overlap mellem konfidensintervallerne, men inkonsistensen kan forklares ved, at det ene studie er en subgruppeanalyse på børn med svær astma. Derfor nedgraderes ikke for inkonsistens.

g. Det ene studie inkluderer 'inner city'-børn, hvor andelen af kaukasere er < 3 %, og den socioøkonomiske status generelt er anderledes end i Danmark. Fagudvalget vurderer, at disse forhold samlet fører til en nedgradering for indirekthed.

h. Der er relativt få individer inkluderet i analysen, og event raten er meget lav i to af studierne. Derfor nedgraderes for unøjagtighed.

i. 95 % konfidensintervallet er bredt og indeholder estimater, der ville føre til forskellige kliniske beslutninger. Der nedgraderes derfor for unøjagtighed.

j. Et af studierne har intet overlap med de øvrige studiers konfidensintervaller, men inkonsistensen kan forklares ved, at det ene studie er en subgruppeanalyse på børn med svær astma. Derfor nedgraderes ikke for inkonsistens.

k. To studier opgiver dette med resultater, som ikke er ensartede. Derfor nedgraderes for inkonsistens.

Risiko for bias

Risk of bias er vurderet ved Cochrane Risk of Bias Tool. Risikoen for bias vurderes generelt at være lav, hvorfor evidensens kvalitet for hvert effektmål ikke er nedgraderet for dette domæne.

Proceduren for randomisering er ikke beskrevet tilstrækkeligt i Sly 2017, hvor der også er usikkerhed om blindingen, tilstrækkelig rapportering af effektmål samt hvorvidt gruppetildeling var skjult under randomiseringen. Sidstnævnte er også uklart beskrevet i Lanier 2009 og Kulus 2010. Ligeledes er det uklart, hvordan frafaldet i studierne er håndteret, og hvilken påvirkning det kan have, (Teach 2015b, Sorkness 2013 og Busse 2011). Dette medfører uklar *risiko for bias* for disse parametre. Sorkness 2013 er en post hoc-analyse, hvilket vurderes at indebære høj risiko for bias.

Figur 10: Risiko for bias, vurdering

	Teach 2015b	Teach 2015a	Sorkness 2013	Sly 2017	Lanier 2009	Kulus 2010	Busse 2011	
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	+	+	+	?	+	+	+	

+ low risk; ? unclear risk; - high risk

Indirekthed

Der er nedgraderet et niveau for indirekthed for alle effektmål, idet der generelt i studierne ikke er foretaget en systematisk udredning for svær astma, samt at populationerne ikke kun udgøres af patienter med svær astma, men også moderat astma.

For effektmålene *andel der opnår 0 eksacerbationer og astmakontrol* er størstedelen af de inkluderede individer 'inner city'-børn, hvor andelen af kaukasere er $< 3\%$, og den socioøkonomiske status generelt er anderledes end i Danmark. Fagudvalget vurderer, at disse forhold samlet fører til en nedgradering for indirekthed for alle effektmål samt ekstra nedgradering for effektmålene *andel der opnår 0 eksacerbationer og astmakontrol*.

Inkonsistens

Der er nedgraderet et niveau for inkonsistens for effektmålene *årlig eksacerbationsrate, andel der opnår 0 eksacerbationer og livskvalitet*. For disse effektmål findes kun ét studie, hvorfor det ikke vides, om resultater fra dette studie er ekstremt, og der er risiko for inkonsistens. For ICS-reduktion nedgraderes ligeledes, idet der er to studier, som opgiver resultater, der ikke stemmer overens med hinanden. For effektmålene *astmakontrol og sygefravær* er der inkonsistens i analysen, men denne kan i begge tilfælde formentlig forklares ved, at det ene studie, som adskiller sig, rapporterer data fra en subgruppe af børn med svær astma. For øvrige effektmål er der god konsistens i metaanalyserne og ingen tegn på heterogenitet, og der nedgraderes derfor ikke for dette domæne.

Imprecision (unøjagtighed)

Der er nedgraderet to niveauer for unøjagtighed for effektmålet *årlig eksacerbationsrate*, fordi kun ét studie med relativt få individer ligger til grund for dette effektmål. Data er fra en subgruppe fra et hovedstudie, og populationens størrelse har derfor ikke statistisk styrke til at vise en effekt med sikkerhed. Der er nedgraderet et niveau for unøjagtighed for effektmålene *andel der opnår 0 eksacerbationer, astmakontrol, lungefunktion, livskvalitet og inhalationssteroid*. Analyserne for disse effektmål er baseret på relativt få individer, hvorfor der nedgraderes for unøjagtighed. For effektmålet *SAE's* er der ligeledes få individer inkluderet i analysen, og event raten er desuden meget lav i to af studierne. Derudover overlapper 95 % konfidensintervallet med den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Sygefravær og frafald er ikke nedgraderet for unøjagtighed.

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.

4.2.5 Opsummering

Kritiske effektmål

Evidensgennemgangen viser en klinisk relevant effekt af omalizumab på det kritiske effektmål reduktion af eksacerbationer. Dog overlapper 95 % CI med den mindste klinisk relevante forskel på 25 % for eksacerbationsraten, og data stammer fra et enkelt mindre studie. Der er risiko for bias og tegn på heterogenitet. For andel, der opnår 0 eksacerbationer, opnås også en klinisk relevant effekt på 10 %-point, men 95 % CI overlapper med denne værdi, og data stammer fra et enkelt mindre studie, som også inkluderer en patientgruppe, som afviger fra danske patienter. Evidenskvaliteten for dette effektmål er meget lav.

Vigtige effektmål

Fagudvalget vurderer, at der for ingen af de vigtige effektmål ses en sikker klinisk relevant effekt af omalizumab sammenlignet med placebo/kontrol. Der er en positiv statistisk signifikant effekt på de vigtige effektmål *astmakontrol og alvorlige uønskede hændelser*, men disse opnår ikke klinisk relevans. Der er ingen statistisk signifikant effekt på lungefunktion, livskvalitet, frafald, sygefravær og forbrug af inhalationssteroid. Der er inkonsistens i resultaterne for reduktion af ICS og livskvalitet. Der er unøjagtighed i resultaterne for lungefunktion og livskvalitet. Evidenskvaliteten er meget lav til moderat for de vigtige effektmål.

Bivirkninger er generelt få og håndterbare. Der ses generelt ikke mange events i de kliniske studier og ingen overvægt af event for omalizumabgruppen. Hyppigste bivirkninger er ifølge fagudvalgets erfaringer frygt for injektionerne (nåleskræk) samt mavesmerter og feber. Anafylaksi er beskrevet som en sjælden bivirkning. Dette vurderes af fagudvalget at være en alvorlig bivirkning, dog håndterbart på et sygehus. Langtidsbivirkninger ved behandlingen er ukendte.

4.2.6 Diskussion

Ud fra den gennemgåede evidens for effekt og bivirkninger anbefaler fagudvalget at overveje omalizumab behandling til børn 6-18 år med svær, allergisk astma, der trods udredning og behandling, der følger dansk guldstandard for mulig svær astma, har behov for reduktion i eksacerbationer. Opstartskriterierne følger

nedenfor. Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale omalizumab til patienter, som udelukkende har behov for daglig symptomlindring. Samlet evidenskvalitet er meget lav.

Anbefalingen skal ses i lyset af, at der for denne specifikke patientgruppe ikke findes andre behandlingsmuligheder med samme gunstige bivirkningsprofil. Muligheden for at behandlingen er effektiv foreligger, og derfor bør omalizumab overvejes. Dog bør der monitoreres tæt, og behandlingen bør seponeres ved manglende effekt.

Omalizumab har påvist en klinisk relevant effekt på reduktion af eksacerbationer. Omalizumabbehandling medførte ikke påviselige forbedringer på øvrige parametre relateret til sygdomskontrol.

Evidensen er tilvejebragt fra få studier af varierende kvalitet, og der er stor unøjagtighed i data. Samtidig er en del af datamængden for flere effektmål vurderet narrativt, idet resultaterne ikke var opgivet tilstrækkeligt til at kunne indgå i en metaanalyse. Dette svækker tiltroen til den gennemgåede evidens, og kvaliteten vurderes samlet set at være meget lav.

Omalizumab er sidste trin i behandlingen for svær, allergisk astma, og eneste medicinske alternativ er højere dosis ICS eller daglig OCS. Da astma er en kronisk sygdom, vil behandlingen i mange tilfælde skulle gives resten af livet. Kortikosteroider i høj dosis er forbundet med en lang række bivirkninger, som er til stor gene for patienter i livslang behandling. For børn gælder det også at høj dosis ICS medfører risiko for væksthæmning både på kort sigt og medførende lavere sluthøjde [45]. Ligeledes kan højdosis ICS tilsvarende OCS-behandling medføre binyrebarkinsufficiens.

Samtidig er eksacerbationer forbundet med stort ubehag og til tider frygt for eget liv for børnene, som er hårdt ramt af dette.

Risikoen for anafylaksi er rapporteret for omalizumab. Dette vurderes af fagudvalget at være en alvorlig bivirkning, dog håndterbart på et sygehus. Tyngden af øvrige bivirkninger er meget lav, især sammenlignet med kortikosteroider som i nogle tilfælde vil være patientens alternativ. Som yderligere support ses det i kliniske studier, at der ikke er flere, der falder fra, ved omalizumabbehandlingen sammenlignet med placebo, samt at der ikke ses en større samlet hyppighed af SAE's. Dog er langtidsbivirkninger ved behandlingen ukendte.

4.2.7 Øvrige forhold

Opstart

Konklusion: Behandling med omalizumab bør overvejes til børn med svær, allergisk astma, som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [1].
- Behandlingstrin svarende til svær astma, jf. ERS/ATS' retningslinjer [2], det vil sige kombinationsbehandling med højdosis ICS samt en eller flere tillægsbehandlinger
- Allergisk astma: Påvist sensibilisering og symptomer overfor samme helårsallergen
- ≥ 2 årlige eksacerbationer OG/ELLER daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Uddybning:

1. Systematisk udredning af svær astma: Udredning af svær astma skal være foregået, jf. DLS' retningslinje "Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma" [5]. I korte træk indebærer det følgende:
 - bekræftelse af astmadiagnose og hvis relevant udelukkelse af differentialdiagnoser
 - tjekke behandlingsbarrierer, sygdomsforståelse, medicinadhærens og korrekt inhalationsteknik
 - triggers undgås, og forværende faktorer (komorbiditeter) behandles.
2. Behandlingstrin: Fagudvalget definerer svær astma, jf. ERS/ATS' retningslinjer [8]. Patienten skal have modtaget behandling svarende til svær astma i det foregående år, det vil sige kombinationsbehandling med højdosis ICS samt 2nd controller (f.eks. langtidsvirkende β 2-agonist).
3. Allergisk astma: Påvist sensibilisering overfor et helårsallergen ved priktest og/eller måling af forhøjede specifikke IgE-antistoffer ($> 0,35$ kU/L) samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet.
4. Eksacerbationer: Omalizumab har sin primære kliniske relevante effekt på eksacerbationsraten hos børn. Derfor anbefales det, at omalizumab opstartes til patienter med ≥ 2 årlige eksacerbationer. I praksis undgår man helst daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS til børn, men i tilfælde hvor det sker, bør en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år også være et opstartskriterie.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af omalizumab monitoreres fire måneder efter opstart med henblik på vurdering af bivirkninger og umiddelbar vurdering af effekt på ICS-reduktion, astmakontrol og livskvalitet. Efter 12 måneder monitoreres med henblik på vurdering af behandlingseffekt på antal årlige eksacerbationer, og der tages stilling til, om behandlingen kan fortsætte eller bør seponeres. Hvis behandlingen fortsættes monitoreres hvert år.

Børnene/de unge ses af specialsygeplejerske og eventuelt også af speciallæge ved hver injektion. Der bør være fast kontrol mindst 2 gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Kriterier for seponering af behandling

Omalizumab bør seponeres ved manglende effekt eller uacceptable bivirkninger. Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Denne vurdering bør tage udgangspunkt i, om patienten har oplevet et fald på > 25 % årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation) og/eller opnået > 20 % i OCS (dog > 50 % ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosis og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosis systemisk steroid svarende til ca. 2,5-5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid. For patienter, som oplever gavnlige effekt af omalizumab, bør seponering overvejes efter 5 år. Såfremt man vælger at lave et seponeringsforsøg, er det vigtigt, at der foretages tæt løbende monitorering med henblik på, om der fortsat er tilstrækkelig sygdomskontrol.

En del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.

Patientværdier og præferencer

Der er i litteratursøgningen ikke identificeret studier, som omhandler patientværdier og præferencer i den pædiatriske population. Fagudvalget vurderer, at samme overvejelser over patientværdier og præferencer gør sig gældende for omalizumab til børn som til voksne, se afsnit 4.1.7.

4.2.8 Medicinrådets anbefaling

Hvilke pædiatriske patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?

Anbefaling

Overvej at anvende omalizumab til børn 6-18 år med svær, allergisk astma med behov for reduktion af eksacerbationer. Evidenskvaliteten er meget lav.

Fra evidens til anbefaling

Balance mellem klinisk effekt og bivirkninger	Der ses en signifikant og klinisk relevant effekt på det kritiske effektmål eksacerbationsrate i det største inkluderede studie. Der ses samtidig en positiv statistisk signifikant effekt på de vigtige effektmål astmakontrol og alvorlige uønskede hændelser, men disse opnår ikke klinisk relevans. Der er ingen statistisk signifikant effekt på lungefunktion, livskvalitet, frafald, sygefravær og forbrug af inhalationssteroid. Tyngden af bivirkninger er meget lav.
Evidensens kvalitet	Der er meget lav evidenskvalitet for det kritiske effektmål eksacerbationsrate og på hovedparten af de vigtige effektmål, primært fordi de inkluderede patienter ikke er udredt og behandlet for svær astma i henhold til dansk standard.
Patientværdier og præferencer	Behandlingen medfører ikke et ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. Anvendelse af omalizumab er forbundet med hyppige hospitalsbesøg, hvilket kan have negative konsekvenser for patienternes dagligdag. De fleste patienter vil være villige til at risikere de beskrevne bivirkninger og et øget tidsforbrug for at opnå den beskrevne effekt. Dog er langtidsbivirkninger ved behandlingen ukendte. Eneste medicinske alternativ til omalizumab til disse patienter er højere dosis af inhalationssteroid eller daglig forbrug af oralt steroid. Høje doser af kortikosteroider er forbundet med en stor tyngde af bivirkninger såsom binyrebarkinsufficiens, knogleskørhed, sukkersyge, overvægt etc. For børn gælder det herudover, at det kan påvirke væksthastighed og sluthøjdeprognose. Det er derfor vigtigt for patienterne, at den samlede mængde af kortikosteroider reduceres så meget som muligt for at undgå alvorlige langsigtede bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at en del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ikke opgjort (ingen ligestilling ved dette spørgsmål).

Andre overvejelser	Opstart af behandling med omalizumab er kun indiceret, såfremt patienten har gennemført systematisk udredning af mulig svær astma, således at diagnosen svær, allergisk astma er sikker, og potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om.
---------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Øvrige forhold

Opstart

Behandling med omalizumab bør overvejes til børn 6-18 år med svær, allergisk astma, som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [1].
- Behandlingstrin svarende til svær astma i det foregående år, jf. ERS/ATS' retningslinjer [2], det vil sige kombinationsbehandling med højdosis ICS samt en eller flere tillægsbehandlinger.
- Allergisk astma: Påvist sensibilisering overfor et helårsallergen ved priktest og/eller måling af forhøjede specifikke IgE-antistoffer (> 0,35 kU/L) samt symptomer ved relevant eksponering for allergenet.
- ≥ 2 årlige eksacerbationer OG/ELLER daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af omalizumab monitoreres fire måneder efter opstart med henblik på vurdering af bivirkninger og umiddelbar vurdering af effekt på ICS-reduktion, astmakontrol og livskvalitet. Efter 12 måneder monitoreres med henblik på vurdering af behandlingseffekt på antal årlige eksacerbationer, og der tages stilling til, om behandlingen kan fortsætte eller bør seponeres. Hvis behandlingen fortsættes monitoreres hvert år.

Børnene/de unge ses af specialsygeplejerske og eventuelt også af speciallæge ved hver injektion. Der bør være fast kontrol mindst 2 gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Kriterier for seponering af behandling

Omalizumab bør seponeres ved manglende effekt eller uacceptable bivirkninger. Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Denne vurdering bør tage udgangspunkt i, om patienten har oplevet et fald på > 25 % årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation) og/eller opnået > 20 % i OCS (dog > 50 % ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosis og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosis systemisk steroid svarende til ca. 2,5-5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid. For patienter, som oplever gavnlige effekt af omalizumab, bør seponering overvejes efter 5 år. Såfremt man vælger at lave et seponeringsforsøg, er det vigtigt, at der foretages tæt løbende monitorering med henblik på, om der fortsat er tilstrækkelig sygdomskontrol.

En del af patienterne har manglende effekt af behandling med omalizumab. Der bør derfor være fokus på monitorering af effekt og seponering ved manglende effekt, således at ressourcerne anvendes hensigtsmæssigt.

4.3 Hvilke voksne patientgrupper med svær, eosinofil astma bør tilbydes behandling med IL-5-antistoffer?

4.3.1 Litteratur

Flowdiagrammer over litteraturudvælgelse er vedhæftet som bilag (Bilag 4: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews, Bilag 5: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT, Bilag 6: Flowdiagram for PVP, Bilag 7: Flowdiagram for retningslinjer).

Sekundær litteratur

Der blev ved fuldtekstlæsning identificeret otte retningslinjer og ti systematiske oversigtsartikler med potentiel relevans for spørgsmål 4.3. Ingen af disse havde direkte overførbare til besvarelse af klinisk spørgsmål 4.3, idet de enten ikke var helt opdaterede eller manglede en del af de udvalgte effektmål. Ingen af disse blev vurderet ved AGREE II eller AMSTAR. Det blev derfor vurderet, at kun primærlitteratur skulle anvendes til analyser af effektmål. De inkluderede retningslinjer blev læst med henblik på besvarelsen af øvrige forhold, dvs. opstart, skift, seponering, monitorering af effekt og fast dosis for mepolizumab. De inkluderede systematiske reviews blev brugt til at krydstjekke litteratursøgningen. Ingen yderligere referencer blev tilføjet efter dette krydstjek.

Primær litteratur

Den indicerede dosis på mepolizumab er 100 mg subkutan (s.c.) injektion. Nogle studier undersøger også 75 mg intravenøs (i.v.) injektion på mepolizumab. Resultater fra dosis på 75 mg i.v. er medtaget i denne vejledning, da 100 mg s.c. og 75 mg i.v. er at betragte som ækvivalente doser [46]. Studier med øvrige doser på mepolizumab (250 mg i.v. og 750 mg i.v.) er ikke medtaget i denne vejledning, da disse doser er over den anbefalede dosis i Danmark.

Sekretariatet modtog som supplement til den systematiske søgning 13 primære artikler fra virksomhederne TEVA og GlaxoSmithKline og 0 artikler fra fagudvalget. Disse indgik på lige fod med øvrige artikler i litteraturudvælgelsen. 11 af disse overlappede med allerede identificerede artikler. Af de to artikler, der ikke overlappede, var den ene publiceret efter udførelsen af litteratursøgningen, og den anden var ikke korrekt studiedesign.

Den systematiske litteratursøgning og litteraturudvælgelse identificerede fem randomiserede studier (publiceret i fire artikler), som har undersøgt effekten af reslizumab (Bjermer 2016 [47], Castro 2011 [48], Castro 2015a [49], Castro 2015b [49], Corren 2016 [50]), og fire randomiserede studier, som har undersøgt effekten af mepolizumab (Ortega 2014 [51], Chupp 2017 [52], Pavord 2012 [53], Bel 2014 [54]), alle med placebo som komparator.

Fagudvalget har desuden ønsket at inkludere subgruppeanalyser vedrørende køn, alder eller sygdomsdebut, grad af eosinofili, nasal polyposis, allergi og behandlingsintensitet med henblik på vurdering af kriterier for anvendelse af lægemidlerne. Subgruppeanalyser vil ikke indgå i metaanalyser, men vil blive beskrevet narrativt ved hvert af de kritiske effektmål og ved vigtige effektmål, hvor der er klinisk relevant effekt i den samlede population.

Der var subgruppeanalyser beskrevet i de primære artikler. Herudover blev der identificeret fem artikler, der inkluderede subgruppeanalyser af de førnævnte randomiserede studier, heraf hhv. tre omhandlende mepolizumab (Ortega 2016 [eosinofile counts] [55], Ortega 2014 [atopy og IgE] [56], Magnan 2016 [previous omalizumab] [57]) og to omhandlende reslizumab (Brusselle 2017a [late-onset astma] [58] og Brusselle 2017b [behandlingsintensitet] [59]).

Den systematiske søgning og litteraturudvælgelsesproces resulterede i 13 inkluderede artikler.

Søgningen på patientværdier og præferencer resulterede i, at 585 referencer indledningsvist blev identificeret. Efter frasortering af dubletter og irrelevante referencer på titel-/abstractniveau blev 5 artikler indeholdende anti-IL-5-lægemidlerne gennemgået på fuldttekstniveau. Ingen af disse opfyldte kriterier for inklusion på anti-IL-5-delen.

4.3.2 Studiekarakteristik

Karakteristika varierer betydeligt studierne imellem. Særligt er der forskelle i design, opfølgningstid, intensitet af den underliggende astmabehandling, eosinofili og antal tidligere eksacerbationer. Eventuel heterogenitet i resultater er undersøgt med henblik på disse forskelle i design og karakteristik. Oversigt over og beskrivelse af studiekarakteristika kan ses i Bilag 13: Studiekarakteristika, anti-IL-5-studier og Bilag 14: Baselinekarakteristika, anti-IL-5-studier.

4.3.3 Effektmål

Eksacerbationer

Tabel 8: Samlet resultat, eksacerbationer

	Relativ effekt fra metaanalysen	Beregnet absolut effekt	Mindste klinisk relevante forskel relativ effekt	Mindste klinisk relevante forskel absolut effekt
Årlig eksacerbationsrate	53 % reduktion (95 % CI: 46; 59 %)	- 0,94 (95 % CI - 1,08; -0,82)	25 %	0,5 eksacerbationer
Andel der opnår 0 eksacerbationer	RR: 1,42 (95 % CI 1,30; 1,56)	16,9 %-point (95 % CI 12,1; 22,5)	-	10 %-point

Litteratur: Seks randomiserede studier (Castro 2015-studiet er opdelt i studie a og b) undersøgte effekten af anti-IL-5 på eksacerbationer. Resultaterne var angivet som rate ratio i alle seks studier. Fire studier omhandlede mepolizumab, (Bel 2015, Ortega 2014, Pavord 2012 og Chupp 2017), mens to studier omhandlede reslizumab (Castro 2015a og Castro 2015b). Data for andelen, der opnår 0 eksacerbationer, var opgivet i fire randomiserede studier; to omhandlede mepolizumab (Ortega 2014 og Pavord 2012) og to omhandlede reslizumab (Castro 2015a og Castro 2015b).

Subgruppeanalyser: De primære studier med data for eksacerbationsrate (Ortega 2014, Pavord 2012, Chupp 2017, Castro 2015a og Castro 2015b) indeholder relevante subgruppeanalyser. Herudover blev der identificeret fem artikler, der inkluderede relevante subgruppeanalyser af de førnævnte randomiserede studier, heraf tre omhandlede mepolizumab (Ortega 2016 [eosinofili], Ortega 2014 [atopi, IgE og sæson], Magnan 2016 [tidligere omalizumabbehandling] og to omhandlede reslizumab (Brusselle 2017a [late-onset astma], Brusselle 2017b [behandlingsintensitet]).

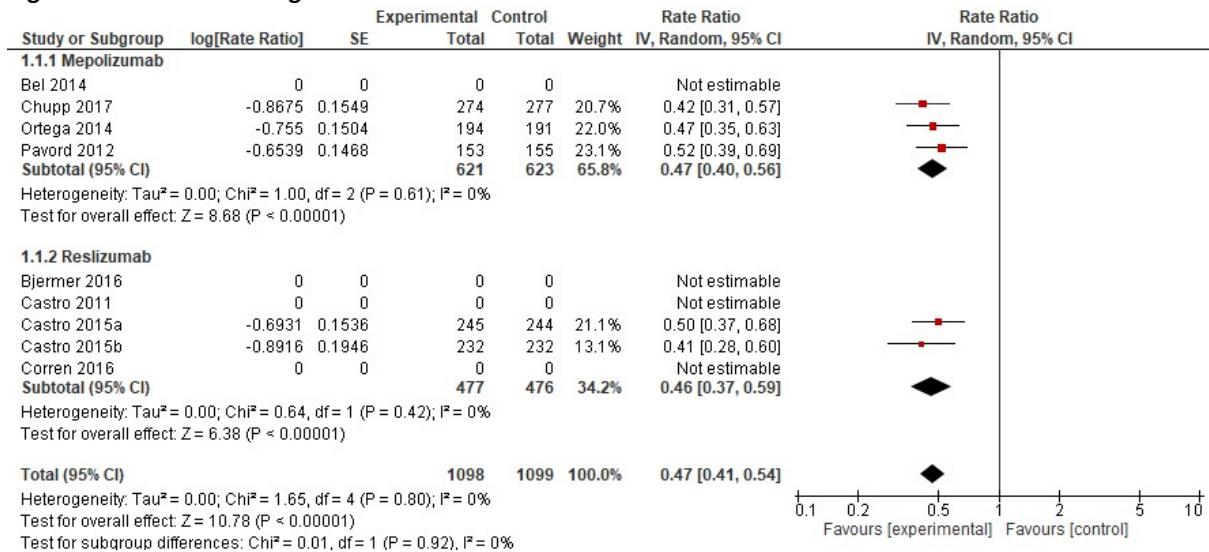
Resultater:

Oversigt over resultater fremgår af Tabel 8.

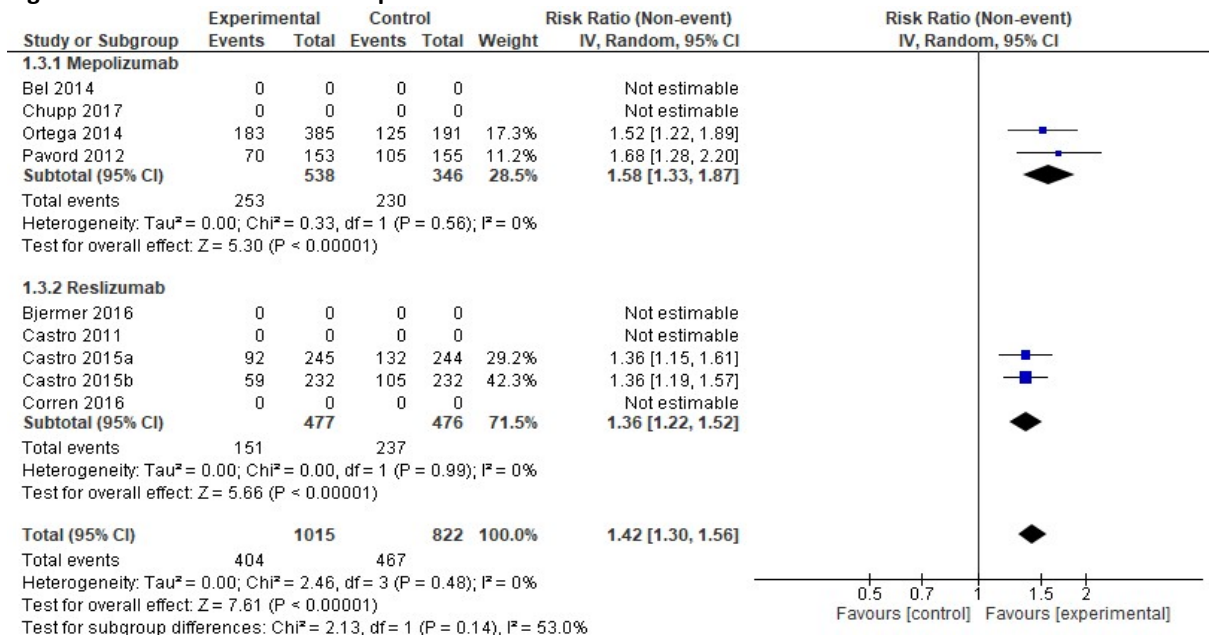
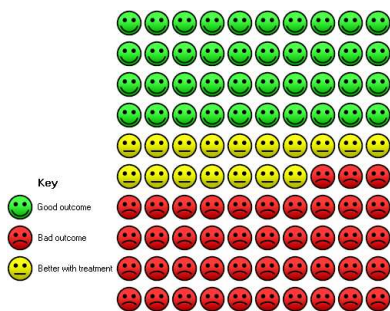
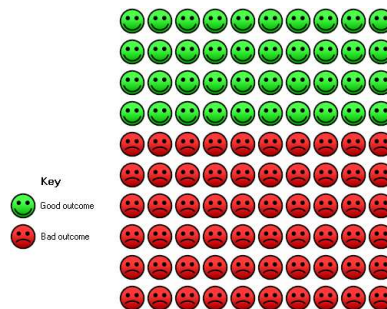
Gennemsnitlig årlig reduktion: Den komparative metaanalyse på rate ratioen for antal årlige eksacerbationer viser en samlet effekt for anti-IL-5 vs. placebo på 0,47 (95 % CI: 0,41; 0,54), svarende til en risikoreduktion på 53 % (95 % CI: 46; 59) (Figur 11). Effekten er præcis og over den i protokollen definerede mindste klinisk relevante forskel på 25 %. Der er lav grad af heterogenitet henover studierne, svarende til $I^2 = 2 \%$, ($p = 0,4$). Den absolutte risikoreduktion blev beregnet ud fra den årlige eksacerbationsrate i danske

patienter indstillet til anti-IL-5-behandling, hvilket er minimum 2 årlige eksacerbationer. Den absolutte effekt er således minimum -0,94 årlige eksacerbationer (95 % CI: -1,08; -0,82). Ved flere end 2 årlige eksacerbationer vil der i gennemsnit opnås en større forbedring. I Bel 2014 ses der også en reduktion i eksacerbationsraten for mepolizumabbehandling vs. placebo (RR: 0,68 [95 % CI: 0,47; 0,98]). Resultatet fra Bel 2014 er ikke medtaget i metaanalysen, da designet i dette studie adskiller sig fra øvrige studier. Ortega 2014 indeholder to aktive arme, men for dette effektmål, hvor rate ratioen benyttes, er det ikke statistisk muligt ud fra summary data at kombinere data for de to aktive arme. Derfor indgår kun data fra den behandlingsarm, som modtager subkutant administreret mepolizumab, i metaanalysen. Behandling ved intravenøs administration viser ensartede resultater (RR: 0,53 [95 % CI: 0,40; 0,72]).

Figur 11: Rate ratio: årlig eksacerbationsrate



Andel der opnår 0 eksacerbationer: I andelen, der opnår 0 eksacerbationer, er der en relativ forbedring på 1,42 (95 % CI: 1,30; 1,56) til fordel for anti-IL-5 vs. placebo (Figur 12). Den absolutte effekt er beregnet vha. medianen for kontrol non-eventraten i de inkluderede studier (40,2 %). Dette giver en forskel på 16,9 %-point (95 % CI: 12,1; 22,5) i andelen, der opnår 0 eksacerbationer. Dette betyder, at med anti-IL-5-behandling er der 17 %-point flere, der opnår 0 eksacerbationer sammenlignet med, hvor mange der opnår dette i placebogruppen. Dette er over den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Der er 40 ud af 100, som opnår 0 eksacerbationer med placebo, mens der er 57 ud af 100, der opnår dette med anti-IL-5-behandling. Det vil sige 17 ud af 100 flere, der opnår 0 eksacerbationer med anti-IL-5-behandling i de inkluderede studier (de gule ansigter).

Figur 12: Risk ratio: andel der opnår 0 eksacerbationer

Anti-IL-5-gruppe risiko

Kontrolgruppe risiko

Subgruppeanalyse:

Subgruppe- og post hoc-analyser beskrives her som en narrativ opsummering af konklusionerne fra artiklerne. DREAM-studiet (Pavord 2012) inkluderer to arme med en højere dosis end den valgte for mepolizumab. Data fra disse vil indgå i denne beskrivelse, idet det er den samlede konklusion fra artiklerne, der opsummeres.

Konklusion: Subgruppeanalyser indikerer, at graden af eosinofili, antallet af tidligere eksacerbationer og intensiteten af den underliggende astmabehandling kan have en indflydelse på effekten af anti-IL-5-lægemidlerne. Disse faktorer er ikke uafhængige af hinanden. Herudover viser subgruppeanalyser, at effekten er større ved late-onset astma vs. early-onset astma, samt at allergiske komponenter inkl. tidligere omalizumabbehandling ikke har nogen målbar indflydelse på effekten af anti-IL-5-lægemidlerne.

Mepolizumab:

Ortega 2014 (primær publikation for MENSA-studiet) har rapporteret at blodeosinofili, antal eksacerbationer i foregående år og daglig OCS-forbrug påvirkede antallet af eksacerbationer under studiet. Dog var eosinofili det eneste mål, der påvirkede mepolizumabs effekt på eksacerbationer. Der blev

rapporteret en præspecificeret analyse på patienter med baseline blodeosinofile ≥ 500 , ($n = 177$). Mepolizumab har i denne subgruppe en større effekt på eksacerbationsraten (74-79 %-reduktion). Der blev ikke foretaget statistiske interaktionsanalyser.

Pavord 2012 (primær publikation for DREAM-studiet) har rapporteret eksplorative analyser, hvor det blev beskrevet, at effekten af mepolizumab var større ved højere baseline eosinofili og ved flere tidligere eksacerbationer i det foregående år. Der var ingen forskel i mepolizumabs effekt ud fra atopisk status. I figur 3D fra tillægsmaterialet var også vist en øget effekt i patienter med nasale polypper. Af figur 3C fremgår desuden, at daglig OCS (ja/nej) ikke gav en markant forskel i effekt. Der blev ikke foretaget statistiske interaktionsanalyser.

Chupp 2017 har beskrevet eksplorative analyser, hvor mepolizumab har større effekt på eksacerbationer ved højere eosinofili. Der blev ikke foretaget statistiske interaktionsanalyser.

Ortega 2016 har rapporteret en post-hoc-analyse af DREAM (Pavord 2012) og MENSA (Ortega 2014) med kombineret data fra alle arme. Baseline eosinofili var opdelt i blodeosinofile < 150 , $150-300$, $300-500$, > 500 . Der sås tiltagende større effekt af mepolizumab på eksacerbationsraten fra RR 0,74 (95 % CI: 0,53; 1,04) til 0,30 (95 % CI: 0,23; 0,40) afhængigt af graden af eosinofili. Kombineret fra DREAM og MENSA var effekten prædikeret til, at en baselineværdi på blodeosinofile 150 gav en reduktion i eksacerbationsraten på RR 0,70-0,61 (95 % CI: 0,45; 0,93). Effekten på blodeosinofile ≥ 400 var 0,34 (95 % CI: 0,27; 0,44). Der sås en mindre effekt i DREAM-studiet (Pavord 2012) hos patienter, som hverken har målt blodeosinofile ≥ 150 ved baseline eller ≥ 300 indenfor seneste år (eller ikke har fået eosinofili målt) (RR 0,90 [95 % CI: 0,49; 164]), $n = 94$. Der blev ikke foretaget statistiske interaktionsanalyser.

Magnan 2016 har rapporteret en post-hoc-analyse af MENSA (Ortega 2014) og SIRIUS (Bel 2014). Mepolizumab var effektiv til at reducere eksacerbationer og daglig OCS uafhængig af, om patienten tidligere har modtaget omalizumabbehandling (for mere end 130 dage siden). Der blev ikke foretaget statistiske interaktionsanalyser.

Ortega 2014b har rapporteret en post-hoc-analyse af DREAM-studiet (Pavord 2012). Mepolizumabreducerede eksacerbationer uafhængig af IgE-niveau, atopisk status og sæson. Der blev ikke foretaget statistiske interaktionsanalyser.

Reslizumab:

Castro 2015 a og b har rapporteret, at patienter havde forbedring af eksacerbationsrate med reslizumab overfor placebo uanset underliggende behandling (ICS uden LABA, ICS med LABA, OCS), ingen interaktion ($p > 0,1$). Flere tidligere eksacerbationer førte til en større forbedring af effektestimatet for reslizumab vs. placebo (ingen p -værdi for interaktion). Yderligere højere baseline blodeosinofile (≥ 500 , ≥ 700) førte ikke til større effekt af reslizumab på eksacerbationsraten (ingen p -værdi for interaktion). Patienter, som havde flere screeningsværdier for blodeosinofile ≥ 400 indenfor screeningsperioden på 2-4 uger, havde samme effekt som de, der havde en enkelt værdi ≥ 400 .

Brusselle 2017a rapporterede en post-hoc analyse af Castro 2015a og b. Patienter var stratificeret på alder for astma diagnose < 40 og ≥ 40 år. 273 patienter havde late-onset astma ≥ 40 år. Der sås en større effekt af reslizumab på eksacerbationsrate i late-onset-patienter (RR 0,25 [0,16-0,40]) vs. early-onset-patienter (RR 0,58 [0,44-0,76]), p -værdi for interaktion = 0,0083.

Brusselle 2017b rapporterede en post-hoc-analyse af Castro 2015a og b. Patienter var i første omgang opdelt på GINA trin 4 ($n = 657$) og trin 5 ($n = 106$), trin 3 er ekskluderet. Trin 4 defineres som ICS

medium/høj dosis ICS og en second controller. Trin 5 defineres som tillæg af daglig OCS. Der var en effekt på eksacerbationsraten i begge behandlingsgrupper med et bedre effektestimater for reslizumab hos patienter i GINA trin 5-behandling, RR 0,28 (0,14-0,55) vs. GINA trin 4 RR 0,47 (0,36-0,62). Der blev ikke foretaget statistiske interaktionsanalyser. Patienter i GINA trin 5 havde samtidig en højere forekomst af eksacerbationer det foregående år. Analyser blev også foretaget for patienter opdelt på høj vs. moderat dosis ICS indenfor trin 4. I denne analyse sås en større effekt hos patienter, der fik moderat dosis ICS (RR 0,39 [0,27-0,58]) vs. højdosis ICS (RR 0,57 [0,39-0,86]) (ingen p-værdi for interaktion). Der var ikke opgivet antal patienter eller baseline karakteristik f.eks. i forhold til tidligere eksacerbationer for opdelingen af trin 4-patienter.

Oral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid (OCS)

Tabel 9: Samlet resultat, reduktion i oral kortikosteroid

	Relativ effekt fra metaanalysen	Beregnet absolut effekt	Mindste klinisk relevante forskel relativ effekt	Mindste klinisk relevante forskel absolut effekt
Gennemsnitlig reduktion	NA	NA	20 %	2,5 mg prednisolon ækvivalent
Andel der opnår ≥ 50 % reduktion i OCS	1,61 (95 % CI 1,07; 2,41)	20,3 %-point (95 % CI 2,3; 47,0)	-	10 %-point
Andel der opnår 0 OCS	1,91 (95 % CI 0,69; 5,30)	6,9 %-point (95 % CI -2,3; 32,6)	-	5 %-point

Litteratur: Et enkelt randomiseret studie har undersøgt, om mepolizumab 100 mg s.c. kan reducere den orale vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroider (OCS) (Bel 2014). Ingen studier omhandlende reslizumab har undersøgt dette effektmål. Der blev ikke fundet nogle subgruppeanalyser på OCS reduktion.

Resultater:

Oversigt over resultater fremgår af Tabel 9. *Gennemsnitlig reduktion:* Bel 2014 finder, at behandling med mepolizumab giver en median reduktion i OCS på 50 % (95 % CI: 20; 75), mens placebobehandling giver en tilsvarende ændring i median OCS på 0 % (95 % CI: -20; 33,3), P = 0,007. Her opgives i Bel 2014 ikke 95 % CI for denne sammenligning på medianen. Den gennemsnitlige reduktion er fra 15,1 (SD 9,3) til 8,6 (SD 11,9) i mepolizumabgruppen. Til sammenligning er den gennemsnitlige reduktion i placebogruppen fra 15,2 (SD 6,7) til 10,5 (SD 7,8). Der er ikke foretaget statistiske beregninger på sammenligningen mellem de to arme på den gennemsnitlige reduktion i Bel 2014, og resultatet kan derfor ikke sammenholdes med den mindste klinisk relevante forskel på 20 %. Dette vil formentlig heller ikke være hensigtsmæssigt, da data, grundet doseringsmuligheder, formentlig ikke vil være normalfordelt.

Som nærmeste estimat på 20 % reduktion opgives andel af patienter, der opnår ≥ 50 % reduktion. I placebogruppen opnår 22 ud af 66 ≥ 50 % reduktion, mens det i mepolizumabgruppen er 37 ud af 69, som opnår dette. Dette giver en beregnet relativ forskel til fordel for mepolizumab på RR: 1,61 (95 % CI: 1,07; 2,41). Omregnet til absolut værdi via kontroleventraten på 33 % giver det en absolut forskel mellem grupperne på 20,3 %-point (95 % CI: 2,3; 47,0). Der er 33 ud af 100, som opnår ≥ 50 % reduktion i OCS med placebo, mens der er 53 ud af 100, der opnår dette med mepolizumabbehandling. Det vil sige, at 20 procentpoint (20 ud af 100 som vist nedenfor) flere opnår ≥ 50 % reduktion OCS i mepolizumabgruppen sammenlignet med placebogruppen.

Fagudvalget vurderer, at estimatet på medianen og andel, der opnår ≥ 50 % reduktion kan bruges til at vurdere effekten på reduktion i OCS. Fagudvalget vurderede efterfølgende, at en forskel på 10 %-point vil

være klinisk relevant for andel, der opnår $\geq 50\%$ reduktion i OCS. Effekten er hermed over den mindste kliniske relevante forskel.

Anti-IL-5-gruppe risiko

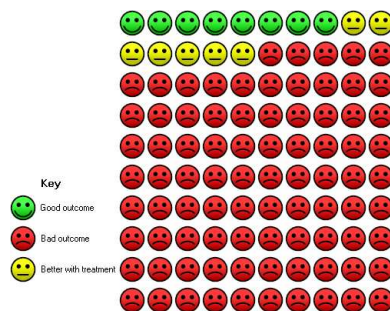


Kontrolgruppe risiko

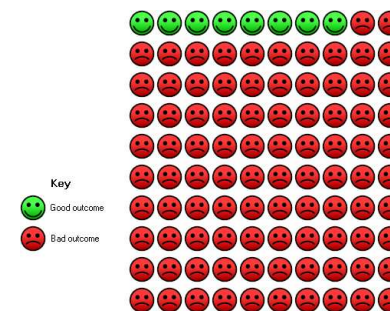


Andel der opnår 0 OCS-behandling: Andelen af patienter, der helt kan undvære OCS-vedligeholdelsesbehandling, er 10 ud af 69 i mepolizumabgruppen, mens det er 5 ud af 66 i placebogruppen. Dette giver en relativ forskel på 1,91 (95 % CI: 0,69; 5,30) til fordel for mepolizumabbehandling. Omregnet til absolut værdi via kontroleventraten på 7,6 % bliver det 6,9 %-point (95 % CI: -2,3; 32,6) i forskel til fordel for mepolizumab. Der er 8 ud af 100, som opnår at undvære OCS med placebo, mens der er 15 ud af 100 der opnår dette med mepolizumab (se nedenstående). Det vil sige, at med mepolizumabbehandling er der 7 %-point (7 ud af 100) flere, der opnår at undvære al OCS-behandling sammenlignet med hvor mange, der opnår dette i placebogruppen. Dette er over den mindste kliniske relevante forskel på 5 %-point, men 95 % af konfidensintervallet overlapper med 5 %-point.

Anti-IL-5-gruppe risiko



Kontrolgruppe risiko



Lungefunktion præ-bronkodilator FEV1

Tabel 10: Samlet resultat, præbronkodilator FEV1

	Relativ effekt fra metaanalysen	Absolut effekt fra metaanalysen	Mindste klinisk relevante forskel absolut effekt
Gennemsnitlig ændring	-	112,9 ml (95 % CI: 82,4; 143,4)	200 ml voksne, 12 % børn
Andel der opnår ændring på 200 ml (voksne), 12 % (børn)	NA	NA	15 %-point

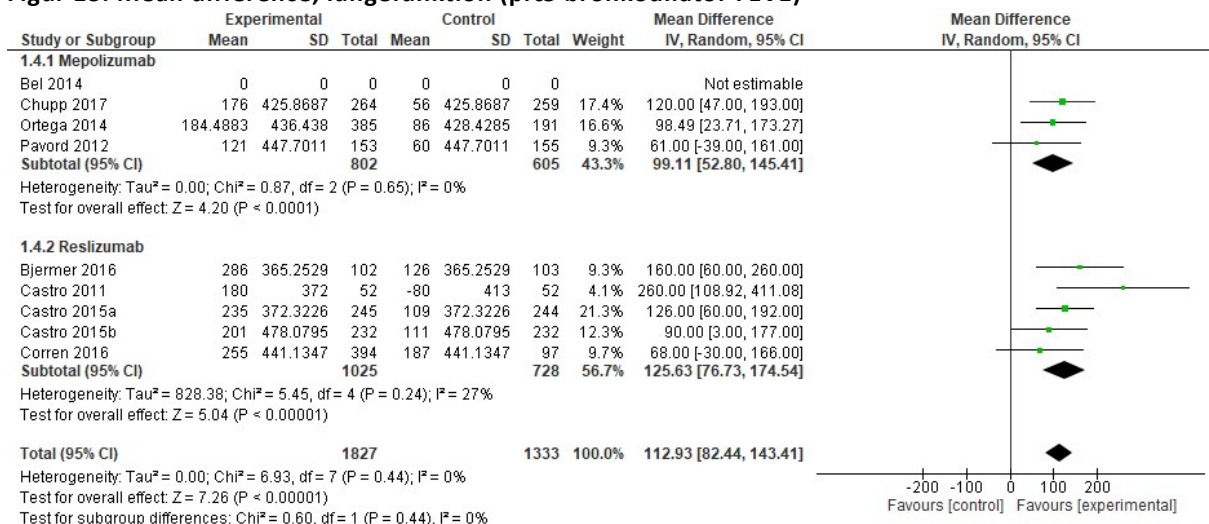
Litteratur: Ni randomiserede studier har undersøgt effekten af anti-IL-5 på den gennemsnitlige ændring i præ-bronkodilator FEV1, heraf fire studier omhandlende mepolizumab (Ortega 2014, Pavord 2012, Chupp 2017) og fem studier omhandlende reslizumab (Castro 2011, Castro 2015a, Castro 2015b, Bjermer 2016, Corren 2016). Ingen studier har opgivet andelen af individer, der opnår den mindste klinisk relevante forskel på 200 ml for voksne. Fagudvalget har vurderet, at den gennemsnitlige reduktion kan anvendes til at vurdere lungefunktionen.

Resultater:

Oversigt over resultater fremgår af Tabel 10.

Patienter behandlet med anti-IL-5 havde en større stigning i lungefunktion sammenlignet med placebo. I studierne er der inkluderet en mindre andel af børn ned til 12 år. Det var ikke muligt at separere effekten for børn og voksne. Analysen er derfor lavet for den samlede population og repræsenterer den voksne del af befolkningen. Den samlede effekt fra metaanalysen er en gennemsnitlig ændring i lungefunktion FEV1 på 112,93 ml (95 % CI: 82,44; 143,41) for anti-IL-5 sammenlignet med placebo (se Figur 13). Estimatet er under den mindste klinisk relevante forskel på 200 ml. Der er ingen nævneværdig heterogenitet $I^2 = 0\%$. Fagudvalget har diskuteret, om man også bør kigge på forceret vital kapacitet (FVC). Det vurderes af fagudvalget, at FVC som effektmål ikke kan tage en plads fra et andet vigtigt effektmål, og derfor bliver det ikke vurderet i denne evidensgennemgang.

Figur 13: Mean difference, lungefunktion (præ-bronkodilator FEV1)



Astmakontrol

Tabel 11: Samlet resultat, astmakontrol

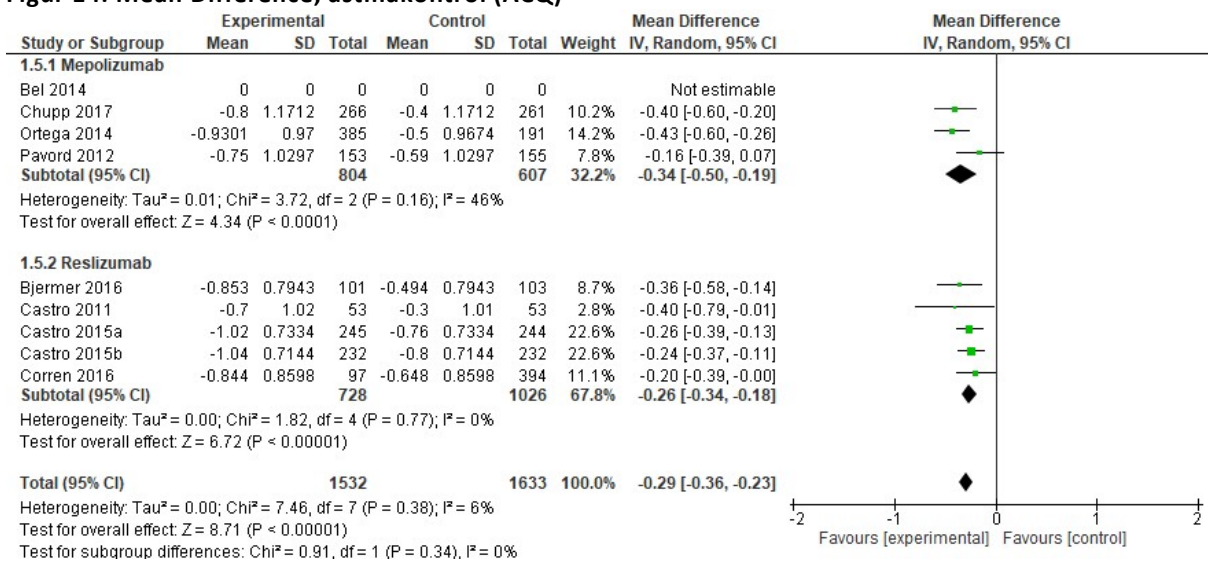
	Absolut effekt fra metaanalysen	Mindste klinisk relevante forskel absolut effekt
Gennemsnitlig ændring i ACQ	-0,29 point (95 % CI: - 0,36; - 0,23)	ACQ: 0,5

Litteratur: Ni studier har undersøgt astmakontrol via ACQ. Heraf omhandler fire mepolizumab, hvoraf tre anvender ACQ5 (Ortega 2014 og Chupp 2017, Bel 2014) og et anvender ACQ6 (Pavord 2012). Fem studier omhandler reslizumab, og alle har brugt ACQ7 (Castro 2011, Castro 2015a, Castro2015b, Bjermer 2016, Corren 2016).

Resultater:

Oversigt over resultater fremgår af Tabel 11. Data fra ACQ5, ACQ6 og ACQ7 er poolet i en metaanalyse. Den mindste klinisk relevante forskel er 0,5 point for alle versioner af ACQ. Den samlede effekt viser, at behandling med anti-IL-5 medfører en ændring på -0,29 point [95 % CI; - 0,36; - 0,23] i ACQ sammenlignet med placebo (se Figur 14). En negativ score indikerer bedre kontrol for anti-IL-5 vs. placebo, dog er effekten under den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 point. Ingen nævneværdig heterogenitet er observeret i den samlede metaanalyse, $I^2 = 6\%$. I Bel 2014 var der også en forbedring af astmakontrol ved ACQ5 for mepolizumab vs. placebo (MD: - 0,52 [95 % CI: - 0,87; - 0,17]). Resultatet fra Bel 2014 er ikke medtaget i metaanalysen, da designet i dette studie adskiller sig fra øvrige studier.

Figur 14: Mean Difference, astmakontrol (ACQ)



Livskvalitet

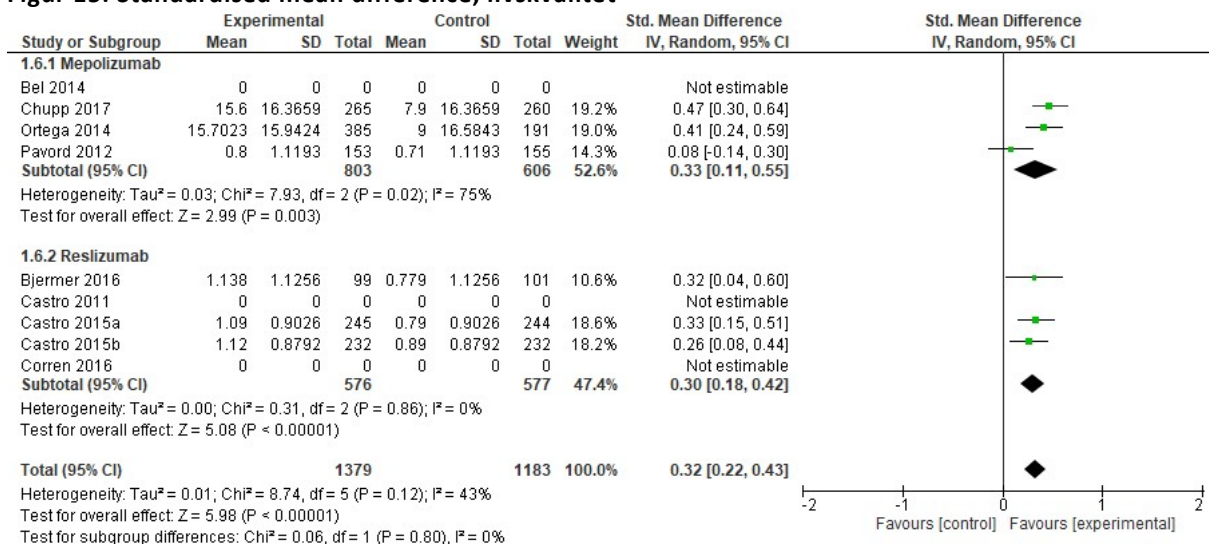
Tabel 12: Samlet resultat, livskvalitet

	Absolut effekt fra metaanalysen	Mindste klinisk relevante forskel absolut effekt
Gennemsnitlig ændring i AQLQ	0,32 point (95 % CI: 0,22; 0,43)	AQLQ: 0,5

Litteratur: Fire studier har anvendt data fra AQLQ, heraf omhandler et mepolizumab (Pavord 2012) og tre reslizumab (Castro 2015a, Castro 2015b, Bjermer 2016). Herudover har tre studier, alle omhandlende mepolizumab (Ortega 2014, Chupp 2017, Bel 2014), data på et andet sygdomsspecifikt spørgeskema, St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Den mindste klinisk relevante forskel i SGRQ er 4 point. Data fra begge spørgeskemaer er anvendt i analyserne.

Resultater:

Oversigt over resultater fremgår af Tabel 12. Der ses en større forbedring af livskvalitet med anti-IL-5-behandling vs. placebo. Ved tillæg af data fra de to studier med SGRQ og omregning til standardiseret mean difference (SMD) er den gennemsnitlige forskel i ændring i en metaanalyse 0,32 (95 % CI: 0,22; 0,43) (se Figur 15). I studierne, der havde data på AQLQ, var standardafvigelsen (SD) mellem 0,88 og 1,12. Ved antagelsen om en omtrentlig SD på ca. 1 bliver den omregnede effekt på AQLQ-skala 0,32 point (95 % CI: 0,22; 0,43). Dette estimat er mindre end den mindste klinisk relevante forskel for AQLQ, som er på 0,5 point. Der var tegn på moderat heterogenitet ($i^2 = 43\%$) i analysen, denne var ikke statistisk signifikant i en Chi^2 -test ($p = 0,12$). Heterogenitet er forventeligt, da data fra to forskellige spørgeskemaer er kombineret. Dog er det især Pavord 2012-studiet, der tilføjer heterogenitet. I en analyse af studier kun med AQLQ-data er effekten heller ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 (data ikke vist). Da det i protokollen var specificeret at data fra AQLQ var førstevalg, vurderes effekten for anti-IL-5 samlet ikke at være over den mindste klinisk relevante forskel for AQLQ. Det kan ikke udelukkes, at der ved analyser af andre spørgeskemaer til vurdering af livskvalitet ville have været en klinisk relevant forskel. I de enkelte studier Chupp 2017 og Ortega 2014, som benytter SGRQ, er effektestimater større end den mindste klinisk relevante forskel for SGRQ på 4 point. I Bel 2014 var der også en klinisk relevant forbedring af livskvalitet målt ved SGRQ for mepolizumabbehandling vs. placebo (MD: -5,8 [95 % CI: -10,6; -1,0]). Resultatet fra Bel 2014 er ikke medtaget i metaanalysen, da designet i dette studie adskiller sig fra øvrige studier.

Figur 15: Standardised mean difference, livskvalitet


Serious adverse events
Tabel 13: Samlet resultat, SAE

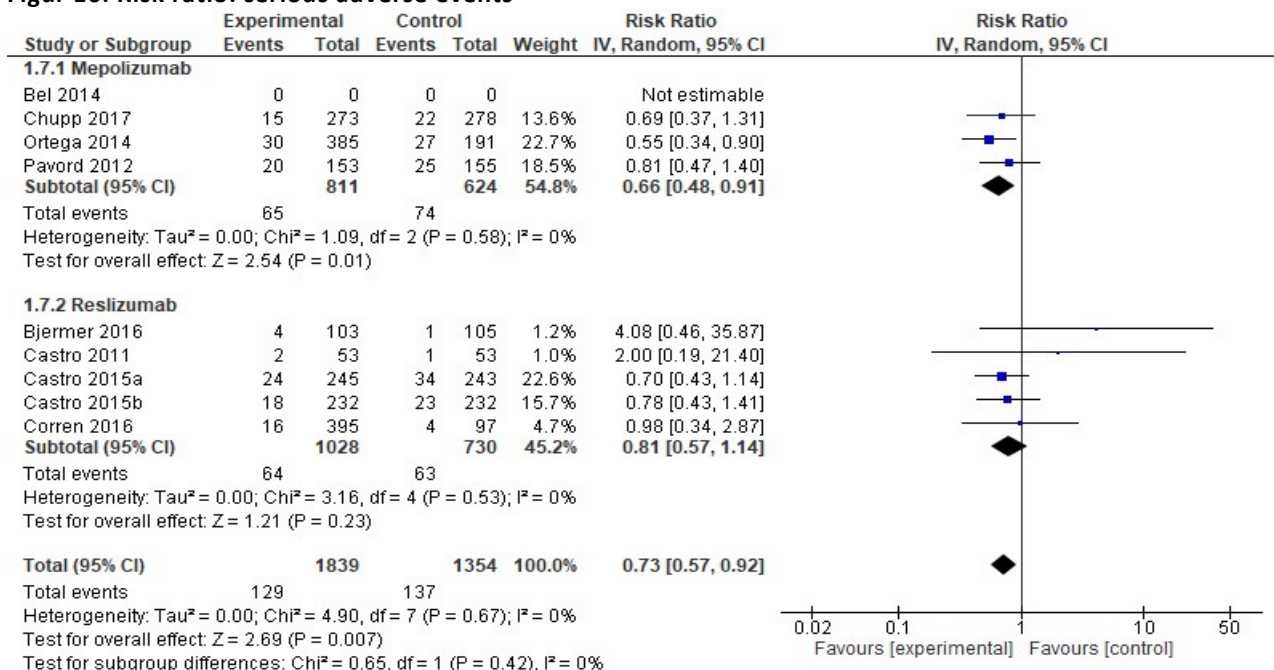
	Relativ effekt fra metaanalysen	Absolut effekt beregnet	Mindste klinisk relevante forskel, relativ effekt	Mindste klinisk relevante forskel, absolut effekt
Andel der oplever SAE	0,73 (95 % CI: 0,57; 0,92)	-2,4 %-point (95 % CI: -0,7; -3,8)	-	5 %-point

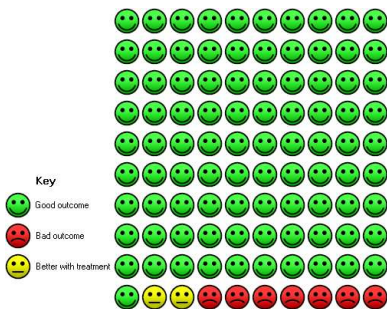
Litteratur: Ni randomiserede studier har rapporteret SAE's. Heraf fire studier omhandlende mepolizumab (Bel 2014, Ortega 2014, Pavord 2012, Chupp 2017) og fem studier omhandlende reslizumab (Castro 2011, Castro 2015a, Castro 2015b, Bjermer 2016, Corren 2016).

Resultater:

Oversigt over resultater fremgår af Tabel 13. Andelen af patienter, der oplevede SAE's, er samlet set større henover placebogrunderne sammenlignet med anti-IL-5. Metaanalysen viser en relativ risikoreduktion på RR: 0,73 (95 % CI: 0,57; 0,92) til fordel for anti-IL-5-behandling (se Figur 16). Samlet vurderet er der ikke tegn på heterogenitet ($I^2 = 0\%$). Omregnet til absolut værdi via medianen af kontroleventraten (8,9 %) giver dette -2,4 %-point (95 % CI: -0,7; -3,8) til fordel for anti-IL-5-behandling vs. placebo. Der er 9 ud af 100, der oplever en SAE med placebobehandling, og 7 ud af 100 med anti-IL-5-behandling. Det vil sige, at 2 %-point færre (2 ud af 100 færre) oplever en SAE med anti-IL-5 vs. placebo. Effektestimatet er ikke større end den mindste klinisk relevante forskel på ± 5 %-point. Effekten er positiv for anti-IL-5-behandlingen, og derfor får det ikke negativ indflydelse på vurderingen af lægemidlerne.

Bjermer 2016 og Castro 2011 har meget usikre estimater på grund af meget få events i disse studier med hhv. 16 og 15 ugers opfølgning. I Bel 2014 var der markant færre, der oplevede en SAE med mepolizumabbehandling vs. placebo (RR: 0,08 [95 % CI: 0,01; 0,60]). Resultatet fra Bel 2014 er ikke medtaget i metaanalysen, da designet i dette studie adskiller sig fra øvrige studier.

Figur 16: Risk ratio: serious adverse events


Anti-IL-5-gruppe risiko

Kontrolgruppe risiko

Undertyper af adverse events

Anafylaksi er registreret med en højere frekvens/risiko for reslizumab [60,61].

Fagudvalget har vurderet, om forekomsten af specifikke bivirkninger rapporteret i de inkluderede studier bør have indflydelse på den samlede konklusion. Denne vurdering kan læses i diskussionsafsnittet.

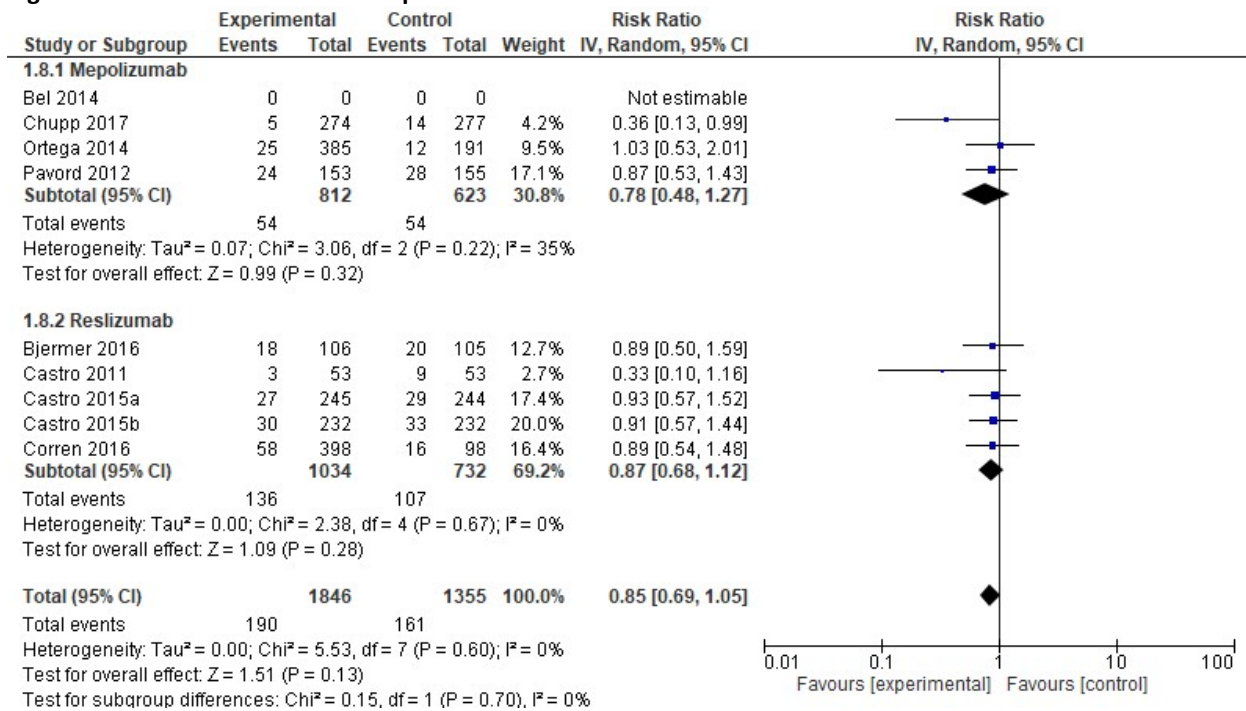
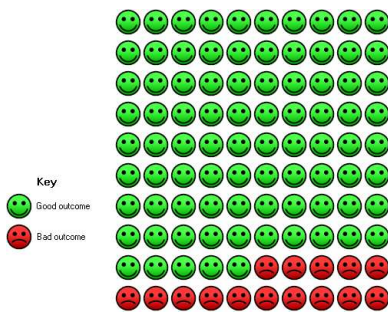
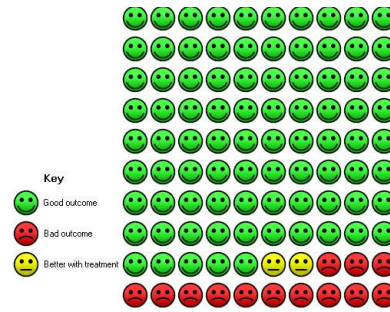
Frafald af patienter
Tabel 14: Samlet resultat, frafald af patienter

	Relativ effekt fra metaanalysen	Absolut effekt beregnet	Mindste klinisk relevante forskel, relativ effekt	Mindste klinisk relevante forskel, absolut effekt
Andel der falder fra	0,85 (95 % CI: 0,69; 1,05)	-2,3 %-point (95 % CI: -4,7; 0,7).	-	10 %-point

Litteratur: Ni randomiserede studier har rapporteret frafald af patienter. Heraf fire studier omhandlende mepolizumab (Bel 2014, Ortega 2014, Pavord 2012, Chupp 2017) og fem studier omhandlende reslizumab (Castro 2011, Castro 2015a, Castro 2015b, Bjermer 2016, Corren 2016).

Resultater:

Oversigt over resultater fremgår af Tabel 14. I den samlede analyse var der et større frafald af patienter henover placebogrupperne sammenlignet med anti-IL-5. Metaanalysen viser en relativ risikoreduktion på 0,85 (95 % CI: 0,69; 1,05) for at falde fra med anti-IL-5-behandling vs. placebo (se Figur 17). Omregnet til absolut værdi via medianen af kontroleventraten (15,3 %) giver det en forskel på -2,3 %-point (95 % CI: -4,7; 0,7). Både effektestimateret og 95 % CI opnår ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Der er 15 ud af 100, der falder fra med placebobehandling, mens det er 13 ud af 100 med anti-IL-5-behandling (se nedenstående). Det betyder, at 2 %-point færre (2 ud 100 færre) falder fra med anti-IL-5 vs. placebo. Effekten er positiv for anti-IL-5-behandlingen, og derfor får det ikke negativ indflydelse på vurderingen af lægemidlerne. I Bel 2014 var der ligeledes færre, der faldt fra med mepolizumabbehandling vs. placebo (RR: 0,72 [95 % CI: 0,17; 3,08]). Resultatet fra Bel 2014 er ikke medtaget i metaanalysen, da designet i dette studie adskiller sig fra øvrige studier.

Figur 17: Relativ risiko: frafald af patienter

Kontrolgruppe risiko

Anti-IL-5-gruppe risiko

Sygefravær

Litteratur: Ingen randomiserede studier på anti-IL-5 rapporterer data for dette effektmål. Det er vurderet, at der er tilstrækkeligt data på øvrige effektmål til at vurdere effekt og bivirkninger for anti-IL-5-lægemidlerne, så der søges i dette tilfælde ikke videre efter data fra observationelle studier.

Analyser: NA

4.3.4 Evidens kvalitet og GRADE

Den samlede vurdering af evidensens kvalitet for hvert effektmål kan ses i Tabel 15. Den samlede kvalitet af evidensgrundlaget vurderes som moderat.

Tabel 15: Anti-IL-5 sammenlignet med placebo til svær, eosinofil astma

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti-IL-5	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Eksacerbationsrate												
5	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	-/1098	-/1099	Rate ratio 0,47 (0,41 to 0,54)	1 less per 1.000 (from 1 less to 1 less) ^b	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Andel der opnår 0 eksacerbationer												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	404/1015 (39,8 %)	467/822 (56,8 %)	RR 1.42 (1,30 to 1,56)	169 more per 1.000 (from 121 more to 225 more) ^c	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Andel der opnår 50 % reduktion i OCS*												
1	randomised trials	not serious	serious ^d	not serious ^e	serious ^f	none	37/69 (53,6 %)	22/66 (33,3 %)	RR 1.61 (1,07 to 2,41)	203 more per 1.000 (from 23 more to 470 more) ^c	⊕⊕○○ LOW	
Andel der opnår 0 i OCS												
1	randomised trials	not serious	serious ^d	not serious ^e	serious ^f	none	10/69 (14,5 %)	5/66 (7,6 %)	RR 1.91 (0,69 to 5,30)	69 more per 1.000 (from 23 fewer to 326 more) ^c	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Lungefunktion præ-bronkodilator FEV1												
8	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	1827	1333	-	MD 112,93 ml higher (82,44 higher to 143,41 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Astmakontrol (ACQ)												
8	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	1532	1633	-	MD 0,29 unit lower (0,36 lower to 0,23 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti-IL-5	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Livskvalitet (AQLQ og SGRQ)												
6	randomised trials	not serious	serious ^b	serious ^a	not serious	none	1378	1184	-	SMD 0,32 SD higher (0,22 higher to 0,43 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Serious adverse events (SAE's)												
8	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	129/1839 (7,0 %)	137/1354 (10,1 %)	RR 0,73 (0,57 to 0,92)	24 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 38 fewer) ^c	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Frafald af patienter												
8	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	190/1846 (10,3 %)	161/1355 (11,9 %)	RR 0,85 (0,69 to 1,05)	23 fewer per 1.000 (from 7 more to 47 fewer) ^c	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Sygefravær												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference; SD: Standard deviation; OCS: Oral kortikosteroid; FEV1: Forced expiratory volume in 1 second; ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire

Forklaringer:

a. Den underliggende standard astmabehandling er forskellig fra dansk praksis, idet der er inkluderet patienter med moderat sygdom, og der ikke har været foretaget tilstrækkelig systematisk udredning for mulig svær astma for patienterne inden opstart. Fagudvalget vurderer, at disse forhold samlet fører til en nedgradering for indirekthed.

b. absolut effekt er beregnet på baggrund af 2 årlige eksacerbationer.

c. absolutte effekter er beregnet via mediankontroleventraten.

d. Kun et studie med relativt få individer 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.

e. Bel 2014-studiet passer godt overens med dansk praksis, og der har været en optimeringsperiode. Fagudvalget vurderer, at baseret på dette enkelte studie bør evidensens kvalitet ikke nedgraderes på grund af indirekthed.

f. 95 % CI overlapper med mindste kliniske relevante forskel, og der nedgraderes derfor for unøjagtighed.

g. Ved visuel inspektion vurderes der at være heterogenitet. Pavord 2012 tilføjer heterogenitet, og der er blandt studierne anvendt data fra to forskellige spørgeskemaer. Der nedgraderes derfor for inkonsistens.

* andel der opnår $\geq 50\%$ reduktion var ikke prædefineret.

Risiko for bias

Risikoen for bias vurderes generelt at være lav, hvorfor evidensens kvalitet ikke er nedgraderet for dette domæne.

Risk of bias er vurderet ved Cochrane Risk of Bias Tool, se Figur 18. Ved baseline i de enkelte studier er der generelt ensartede baselinekarakteristika mellem placeboarm og behandlingsarm. Selve metoden for randomisering er ikke beskrevet i Bjermer 2016 og Corren 2016. Ligeledes er der i disse to studier ikke gjort rede for *allocation concealment*. Dette medfører uklar risiko for bias for disse parametre. 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.

Figur 18: Risiko for bias, vurdering

	Pavord 2012	Ortega 2014	Corren 2016	Chupp 2017	Castro 2015b	Castro 2015a	Castro 2011	Bjermer 2016	Bel 2014
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	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ low risk; ? unclear risk; - high risk

Indirekthed

Der er nedgraderet et niveau for indirekthed for alle effektmål på nær for OCS-reduktion.

Alder, køn, BMI og sygdomsvarighed i de kliniske studier svarer til den danske population. Systematisk udredning af svær astma og manglende sygdomskontrol er ikke beskrevet tilstrækkeligt i de inkluderede studier. I Bel 2014 er der en optimeringsfase, som primært beskrives i relation til OCS. Der er substantielle forskelle studierne imellem. Af fagudvalget anses det for særligt problematisk, at reslizumabstudierne inkluderer patienter med moderat sygdom. For den samlede gruppe af studier vurderes der at være forbehold i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling, som ikke er direkte overførbare til danske forhold. Dette drejer sig om inklusion af patienter med moderat sygdom og den manglende systematiske udredning i alle studier, hvilket er afvigende sammenlignet med den danske guldstandard for udredning og behandling af svær astma. Fagudvalget vurderer, at studierne på mepolizumab er mest overførbare til dansk praksis. Samlet set vurderer fagudvalget, at disse forhold fører til en nedgradering af evidensens kvalitet med et niveau på grund af indirekthed for alle effektmål på nær OCS-reduktion.

For effektmålet OCS-reduktion anvendes kun data fra Bel 2014. Fagudvalget vurderer, at Bel 2014-studiet afspejler den danske population med daglig OCS-forbrug. Alle patienter har svær astma, og der er et højt årligt gennemsnit af eksacerbationer. Det er beskrevet, at der forud for studiet er en optimeringsfase på OCS. Det nævnes ikke, om øvrig medicin optimeres, eller hvordan udredningen er foregået. Fagudvalget vurderer, at denne enkelte usikkerhed ikke fører til en nedgradering på

indirekthed, og evidensens kvalitet nedgraderes derfor ikke for dette domæne på pågældende effektmål.

Inkonsistens

Der er nedgraderet et niveau for inkonsistens for OCS-reduktion og for livskvalitet.

For OCS-reduktion findes kun ét studie, hvorfor det ikke vides, om resultater fra dette studie er ekstremt, og der er risiko for inkonsistens. Evidensens kvalitet nedgraderes derfor ét niveau på grund af inkonsistens for dette effektmål.

For livskvalitet er der anvendt data fra forskellige spørgeskemaer AQLQ og SGRQ, hvor konklusionen i forhold til mindste klinisk relevante forskelle afviger afhængig af, hvilket skema der anvendes. Samtidig er der tegn på heterogenitet $i^2 = 43\%$. Evidensens kvalitet nedgraderes derfor ét niveau grundet inkonsistens for dette effektmål.

For øvrige effektmål er der god konsistens i metaanalyserne og ingen tegn på heterogenitet, og der nedgraderes derfor ikke for dette domæne.

Imprecision (unøjagtighed)

Der er nedgraderet et niveau for unøjagtighed for OCS-reduktion.

For effektmålet reduktion i daglig OCS overlapper 95 % CI med de mindste kliniske relevante forskelle. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet for unøjagtighed for dette effektmål.

For øvrige effektmål er effekterne og 95 % CI enten mindre eller større end de kliniske relevante forskelle, og resultaterne vurderes at komme fra et tilstrækkeligt patientgrundlag, > 2000 patienter. Øvrige effektmål nedgraderes derfor ikke for dette domæne.

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.

4.3.5 Opsummering

Der er set klinisk relevant effekt på kritiske effektmål og statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, forbedring på vigtige effektmål. Evidensens kvalitet er samlet set moderat.

Kritiske effektmål

Evidensgennemgangen viser en klinisk relevant effekt af anti-IL-5-behandling på det kritiske effektmål reduktion af antal årlige eksacerbationer. Effekten og 95 % CI er større end den mindste relevante forskel både på gennemsnitlig reduktion og for andel, der opnår 0 eksacerbationer. Der er lav risiko for bias og ingen heterogenitet. Fagudvalget vurderer, at evidensen er indirekte i forhold til patientpopulationen og den underliggende standardbehandling, som ikke er direkte overførbart til danske forhold. Især nævnes inklusion af patienter med moderat sygdom og den manglende systematiske udredning i alle studier, hvilket ikke afspejler dansk guldstandard. Evidenskvaliteten for dette effektmål er moderat.

Anti-IL-5 i form af mepolizumab har i et enkelt studie en klinisk relevant effekt på reduktion af daglig OCS. Samtidig med at der kan nedtrappes OCS for patienter behandlet med mepolizumab i studiet ses en forbedring af antal eksacerbationer, astmakontrol, livskvalitet, SAE og frafald af patienter i samme patientgruppe, hvilket vil sige, at OCS-nedtrappingen sker uden forværring af sygdomskontrol.

Konfidensintervallerne for effekten på OCS-reduktion overlapper med den mindste klinisk relevante forskel, og evidenskvaliteten er derfor nedgraderet for unøjagtighed. Effekten baserer sig desuden på data fra et enkelt studie med 135 patienter, og derfor er evidenskvaliteten yderligere nedgraderet grundet mangel på viden omkring effektens konsistens henover studier. Evidenskvaliteten for dette effektmål er lav.

Vigtige effektmål

For ingen af de vigtige effektmål ses en klinisk relevant effekt af anti-IL-5 sammenlignet med placebo. Dog ses en statistisk signifikant forbedring af lungefunktion, astmakontrol, livskvalitet og antal SAE's samt et ikkestatistisk signifikant mindre frafald af patienter til fordel for anti-IL-5-behandling. Der findes ikke data på sygefravær, og dette indgår derfor ikke i vurderingen. Evidenskvaliteten er moderat for de vigtige effektmål. Anafylaksi er beskrevet med en højere frekvens/risiko ved reslizumabbehandling.

Subgrupper: Subgruppeanalyser indikerer, at graden af eosinofili, antallet af tidligere eksacerbationer og intensitet af den underliggende astmabehandling kan have en indflydelse på effekten af anti-IL-5-lægemidlerne, hvor højere eosinofiltal samt højere eksacerbationsrate indikerer øget effekt af anti-IL-5. Disse faktorer er ikke uafhængige af hinanden. Herudover viser subgruppeanalyser, at effekten er større ved late-onset astma vs. early-onset astma, samt at allergiske komponenter inkl. tidligere omalizumabbehandling ikke har nogen målbar indflydelse på effekten af anti-IL-5-lægemidlerne. Fagudvalget har taget disse forhold i betragtning ved formulering af kriterier for opstart af behandling med anti-IL-5-lægemidler i det omfang, det blev vurderet relevant.

4.4 Er der klinisk relevant forskel mellem mepolizumab og reslizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?

4.4.1 Litteratur

Litteraturen er den samme som for spørgsmål 4.3, se afsnit 4.3.1.

4.4.2 Studiekarakteristik

Studierne, der indgår i dette spørgsmål, er de samme for spørgsmål 4.3. Se afsnit 4.3.2.

4.4.3 Effektmål

Resultaterne for effektmålene er i dette afsnit beskrevet samlet.

Litteratur: Studierne, der indgår i dette spørgsmål, er de samme som for spørgsmål 4.3. For beskrivelse af litteratur for de enkelte effektmål se afsnit 4.3.3.

Analysér: Effekten af mepolizumab og reslizumab er sammenlignet i indirekte statistiske analyser for hvert effektmål via Buchers metode, se Tabel 16 for kontinuerte effektmål og Tabel 17 for dikotome effektmål. For alle effektmålene med data for begge lægemidler viser sammenligningen mellem mepolizumab og reslizumab ikke nogen statistisk signifikant eller klinisk relevant forskel.

Tabel 16: Effekt af mepolizumab og reslizumab, kontinuerte mål

Absolutte mål		Mepolizumab vs. placebo [95 % CI]	Reslizumab vs. placebo [95 % CI]	Mepolizumab vs. reslizumab [95 % CI]

Lungefunktion præ-bronkodilator FEV1	Mean difference	99,11 [52,80; 145,41]	125,63 [76,73; 174,54]	-26,52 [-93,87; 40,83]
Asthma control questionnaire ACQ	Mean difference	-0,34 [-0,50; -0,19]	-0,26 [-0,34; -0,18]	-0,08 [-0,25; 0,09]
Quality of life (AQLQ and SGRQ)	SMD	0,33 [0,11; 0,55]	0,30 [0,18; 0,42]	0,03 [-0,22; 0,28]

Tabel 17: Effekt af mepolizumab og reslizumab, dikotome mål

Relative mål (estimeret på logskalaen)		Mepolizumab vs. placebo [95 % CI]	Reslizumab vs. placebo [95 % CI]	Mepolizumab vs. reslizumab [95 % CI]	ARR for mepolizumab vs. reslizumab [95 % CI]		
Eksacerbationsrate	Rate Ratio	0,47 [0,40; 0,56]	0,46 [0,37; 0,59]	1,02 [0,77; 1,36]	0,0200	0,0204	-0,04 [-0,73; 0,47]
Andel der opnår 0 eksacerbationer	Risk Ratio	0,71 [0,63; 0,80]	0,64 [0,52; 0,78]	1,11 [0,88; 1,40]	0,6851	0,7600	-7,49 [-27,66; 8,44]
SAE's	Risk Ratio	0,66 [0,48; 0,91]	0,81 [0,57; 1,14]	0,82 [0,51; 1,31]	0,0405	0,0330	0,75 [-1,24; 1,99]
Frafald af patienter	Risk Ratio	0,78 [0,48; 1,27]	0,87 [0,68; 1,12]	0,90 [0,5; 2 1,55]	0,1293	0,1159	1.34 [-7.10; 6.22]

Mepolizumab og reslizumab kan ikke sammenlignes i forhold til effekten på OCS-reduktion, idet intet studie har undersøgt dette effektmål for reslizumab. Lægemidlerne kan heller ikke sammenlignes med henblik på sygefravær, da dette effektmål ikke er rapporteret for nogle af lægemidlerne.

4.4.4 Evidens kvalitet og GRADE

Vurdering af evidensens kvalitet for alle effektmål er sammenfattet i GRADE evidensprofil, Tabel 18. Den samlede kvalitet af evidensgrundlaget for sammenligningen vurderes at være meget lav. Evidenskvaliteten for sammenligningen mellem mepolizumab vs. reslizumab kan ikke vurderes for OCS-reduktion og sygefravær på grund af manglende data.

Tabel 18: Mepolizumab sammenlignet med reslizumab til svær, eosinofil astma

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	mepolizumab	reslizumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Eksacerbationsrate												
5	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^b	none	-/621	-/477	Rate ratio 1,09 (0,81 to 1,47)	0 more per 1.000 (from 5 fewer to 7 more) ^c	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Andel der opnår 0 eksacerbationer												
4	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^b	none	253/538 (47,0 %)	151/477 (31,7 %)	RR 1,11 (0,88 to 1,40)	75 more per 1.000 (from 84 fewer to 277 more) ^d	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
OCS-reduktion												
1	randomised trials	not serious	-	-	-	-	69	-	-	-	-	CRITICAL
Lungefunktion præ-bronchodilator FEV1												
8	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	not serious	none	802	1827	-	MD 26,52 ml lower (93,87 lower to 40,83 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Astmakontrol (ACQ)												
8	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	not serious	none	804	1532	-	MD 0,08 unit lower (0,25 lower to 0,09 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	mepolizumab	reslizumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Quality of Life (AQLQ and SGRQ)												
6	randomised trials	not serious	serious ^e	very serious ^a	not serious	none	803	576	-	SMD 0,03 SD higher (0,22 lower to 0,28 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Serious Adverse Events (SAE's)												
8	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	not serious	none	65/811 (8,0 %)	130/1908 (6,8 %)	RR 0,75 (0,43 to 1,32)	8 fewer per 1.000 (from 20 fewer to 12 more) ^d	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Frafald af patienter												
8	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	not serious	none	57/881 (6,5 %)	193/1915 (10,1 %)	RR 0,92 (0,59 to 1,43)	13 fewer per 1.000 (from 62 fewer to 71 more) ^d	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Sygefravær												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference; **SD:** Standard deviation; **OCS:** Oral corticosteroid; **FEV1:** Forced expiratory volume in 1 second; **ACQ:** Asthma Control Questionnaire; **AQLQ:** Asthma Quality of Life Questionnaire; **SGRQ:** St. George Respiratory Questionnaire

- Der er foretaget indirekte sammenligning via Buchers metode. Evidensens kvalitet nedgraderes derfor for indirekthed. Den underliggende standard astmabehandling er forskellig fra dansk praksis, idet der er inkluderet patienter med moderat sygdom, og der ikke har været foretaget tilstrækkelig systematisk udredning for mulig svær astma for patienterne inden opstart. Fagudvalget vurderer, at disse forhold samlet fører til endnu en nedgradering for indirekthed.
- 95 % CI overlapper med mindste kliniske relevante forskel, og der nedgraderes derfor for unøjagtighed.
- Absolut effekt er beregnet på baggrund af to årlige eksacerbationer.
- Absolutte effekter er beregnet via mediankontroleventraten.
- Ved visuel inspektion vurderes der at være heterogenitet. Pavord 2012 tilføjer heterogenitet, og der er blandt studierne anvendt data fra to forskellige spørgeskemaer. Der nedgraderes derfor for inkonsistens.

Risiko for Bias

Ingen nedgraderinger af evidensens kvalitet er foretaget på grund af risk of bias. Risk of bias er vurderet ved Cochrane Risk of Bias Tool. De samme studier ligger til grund for sammenligningen mellem mepolizumab og reslizumab som ved spørgsmål 4.3. Se beskrivelse afsnit 4.3.4.

Indirekthed

Evidensens kvalitet er nedgraderet to niveauer for indirekthed. De samme studier ligger til grund for sammenligningen mellem mepolizumab og reslizumab som ved spørgsmål 4.3. Se beskrivelse af nedgradering for indirekthed i afsnit 4.3.4.

Mepolizumab og reslizumab er ikke sammenlignet direkte i et klinisk studie, men derimod indirekte via placebo vha. Buchers metode. Evidensen nedgraderes derfor et ekstra niveau for indirekthed for alle effektmål.

Inkonsistens

De samme studier ligger til grund for sammenligningen mellem mepolizumab og reslizumab som ved spørgsmål 4.3. Se beskrivelse afsnit 4.3.4. Der nedgraderes for inkonsistens på effektmålet livskvalitet.

Imprecision (unøjagtighed)

Der er nedgraderet et niveau for unøjagtighed for eksacerbationsraten og andel, der opnår 0 eksacerbationer. Ingen nedgraderinger for unøjagtighed er foretaget for disse effektmål. For eksacerbationsraten og andel, der opnår 0 eksacerbationer, er der ikke signifikant forskel i effekt, men 95 % CI overlapper de mindste kliniske relevante forskelle. For øvrige effektmål er der ingen kliniske relevante forskelle i effekt mellem mepolizumab og reslizumab. Estimatet og 95 % CI er præcist og mindre end de mindste kliniske relevante forskelle. Resultaterne vurderes at komme fra et tilstrækkeligt patientgrundlag, > 2000 patienter.

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.

4.4.5 Diskussion

Anti-IL-5 vs. placebo

Ud fra den gennemgåede evidens for effekt og bivirkninger anbefaler fagudvalget at anvende anti-IL-5-behandling til patienter med svær, eosinofil astma, der trods udredning og behandling, der følger dansk guldstandard for mulig svær astma, har behov for reduktion i eksacerbationer og/eller med behov for reduktion i daglig OCS. Opstartskriterierne følger nedenfor. Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale anti-IL-5 til patienter, som udelukkende har behov for daglig symptomlindring. Samlet evidenskvalitet er moderat.

I opsummeringen til klinisk spørgsmål 4.3 er det beskrevet, at anti-IL-5-behandling har en klinisk relevant effekt på reduktion af eksacerbationer og reduktion af daglig OCS. Anti-IL-5-behandling medfører også en forbedring på alle øvrige effektmål, men forbedringerne var mindre end de prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle. Sygefravær kunne ikke undersøges. Anti-IL-5-behandling er sidste trin i behandlingen for svær, eosinofil astma, og eneste medicinske alternativ er OCS. Da astma er en kronisk sygdom, vil behandlingen i mange tilfælde skulle gives resten af livet. OCS er forbundet med en lang række bivirkninger, som er til stor gene for patienter i livslang behandling. Samtidig er eksacerbationer forbundet med stort ubehag og til tider frygt for eget liv for patienter, som er hårdt ramt af dette. Ved behandling

med anti-IL-5 ses en statistisk signifikant forbedring af lungefunktion, astmakontrol og livskvalitet, men disse forbedringer er mindre end de mindste kliniske relevante forskelle. Dog anser fagudvalget disse mindre forbedringer som et plus, sammenholdt med de kliniske betydende forbedringer på de kritiske parametre. Fagudvalget vurderer ud fra egne erfaringer, at patienter i gennemsnit får det bedre med anti-IL-5, men at det ikke nødvendigvis opfanges fuldt ud i spørgeskemaer om for eksempel astmakontrol og livskvalitet, og at der derfor ikke er tilstrækkeligt evidens for dette. I den forbindelse diskuteres, om spørgeskemaet SGRQ eventuelt er mere følsomt til at opfange forbedringer i livskvalitet end AQLQ.

Risikoen for anafylaksi er rapporteret for begge lægemidler. Dette vurderes af fagudvalget at være en alvorlig bivirkning, dog håndterbart på et sygehus. Tyngden af øvrige bivirkninger er meget lav for begge lægemidler, især sammenlignet med OCS som i nogle tilfælde vil være patientens alternativ. Dette understøttes af fagudvalgets kliniske erfaring med lægemidlerne, hvor det er meget få patienter, der har oplevet en bivirkning. Som yderligere support ses det i kliniske studier, at der ikke er flere, der falder fra, ved anti-IL-5-behandlingen sammenlignet med placebo, samt at der ikke ses en større samlet hyppighed af SAE's ved anti-IL-5-behandling vs. placebo. Fagudvalget diskuterer risiko for immunogenecitet. Dette er endnu ikke observeret for lægemidlerne, men fagudvalget vurderer, at der bør være opmærksomhed på videre monitorering/national database for at opfange dette på sigt.

Mepolizumab vs. reslizumab

Fagudvalget vurderer, at mepolizumab og reslizumab kan ligestilles til 80 % af populationen med svær, eosinofil astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig OCS, og som opfylder opstartskriterierne, se nedenfor. Evidensen er samlet set af meget lav kvalitet, idet der er meget lav evidenskvalitet for det kritiske effektmål eksacerbationer, samt at der ikke kan laves en sammenlignende analyse for det andet kritiske effektmål – OCS-reduktion.

Overvejelser fra primære analyser: Mepolizumab og reslizumab er ikke sammenlignet direkte i et klinisk studie. I denne behandlingsvejledning er de sammenlignet via placebo i en indirekte statistisk analyse. Indirekte analyser er i alle tilfælde forbundet med større usikkerhed end direkte sammenligninger i et veludvalgt klinisk studie. I denne sammenligning mellem mepolizumab og reslizumab er der herudover en række forskelle i design og inklusionskriterier for studier på hhv. mepolizumab og reslizumab. Dette drejer sig især om blodeosinofili, antal tidligere eksacerbationer og behandlingsintensitet. Fagudvalget vurderer, at mepolizumabstudierne bedst afspejler de danske forhold.

For eksacerbationsraten, andel der opnår 0 eksacerbationer, lungefunktion, astmakontrol, livskvalitet, SAE og frafald var der ingen klinisk relevant, ej heller statistisk signifikant forskel mellem de to lægemidler. For eksacerbationsrate og for andel, der opnår 0 eksacerbationer, overlappede 95 % CI med mindste kliniske relevante forskel. For OCS-reduktion var der kun data for mepolizumab, og der kunne derfor ikke laves en sammenlignende analyse. Ligeledes kunne der ikke laves en sammenlignende analyse på sygefravær, da der ikke er data tilgængeligt.

Risikoen for anafylaksi er rapporteret for begge lægemidler, dog med lidt større risiko ved reslizumab, der gives intravenøst. Dette vurderes af fagudvalget at være en alvorlig bivirkning, dog håndterbart på et sygehus, og ikke noget der ændrer ved, om lægemidlerne anbefales, og om de kan ligestilles. Risikoen er der for begge lægemidler, og der kræves anafylaksiberedskab og overvågning efter injektion ved begge behandlinger. Fagudvalget har ikke fundet betydende forskellige i øvrige bivirkninger. En mindre øget risiko for anafylaksi vurderes ikke at være noget, der ændrer ved, om lægemidlerne kan ligestilles.

Overvejelser fra subgruppeanalyser: Subgruppeanalyser har indikeret, at højere tal for blodeosinofili samt flere tidligere eksacerbationer kan give øget effekt af anti-IL-5-lægemidlerne. For behandlingsintensitet er

det både indikeret, at inklusion af patienter med højere behandlingsintensitet GINA trin 5 (tillæg af OCS-behandling) kan give øget effekt i det kliniske studie, mens inklusion af patienter, der ikke er optimeret på højdosis ICS, også kan øge effekten i det kliniske studie. Reslizumabstudier har højere krav til blodeosinofili og kan dermed have en fordel i design for dette kriterie. Mepolizumabstudierne har højere krav til antal eksacerbationer og kan dermed have en fordel i design for dette kriterie.

I reslizumabstudierne var der inkluderet patienter med moderat astma, hvor en 2nd controller ikke var et krav. Dette er ikke direkte sammenligneligt med dansk praksis for definition af svær astma. Det er diskuteret i fagudvalget, om dette forhold måske kan bidrage til, at effekten af reslizumab var overestimeret, da reslizumab i nogle tilfælde ville fungere som 2nd controller. Subgruppeanalyser viser, at i patienter, der fik ICS plus LABA, var effekten af reslizumab på eksacerbationer den samme som i den samlede patientgruppe. Herudover viste subgruppeanalyser på reslizumab, at inklusion af patienter med moderat dosis ICS og en 2nd controller kan trække effekten lidt op sammenlignet med effekten hos patienter med højdosis ICS og en 2nd controller. Reslizumabstudierne kan dermed have en mindre fordel i design for dette kriterie. Det var i disse subgruppeanalyser ikke muligt at sammenligne øvrig baseline karakteristik, der evt. ville kunne forklare en del af denne forskel.

Yderligere subgruppeanalyser på behandlingsintensitet viser, at for patienter i GINA trin 5-behandling (tillæg af daglig OCS) er der en øget effekt af reslizumab på antal af eksacerbationer, omend der også er et højere baseline niveau af eksacerbationer. Der er flere, der modtager daglig OCS og højere dosis i mepolizumabstudierne, så hvis dette fund er robust og overførbart til mepolizumab, vil mepolizumabstudierne kunne have en mindre fordel i design for dette kriterie.

Fagudvalget vurderer, at det ikke er muligt at kvantificere, i hvilken grad disse forskelle i design påvirker effektestimaterne for hhv. reslizumab og mepolizumab. De nævnte faktorer er samtidig ikke uafhængige, idet der er sammenhæng mellem eosinofili, astmasværhedsgrad, behandling og antal tidligere eksacerbationer.

Fagudvalget vurderer, at man ud fra det præsenterede data på primær- og subgruppeanalyser og alle overvejelser omkring forskelle mellem studierne ikke kan sandsynliggøre, at der er en klinisk relevant forskel på lægemidlernes effekt. Fagudvalget vurderer, at effekten af lægemidlerne er at betragte som ens på de parametre, hvor der er data til sammenligning.

Øvrige overvejelser omkring sammenlignelighed: Der fandtes for nuværende ikke data på reslizumab i forhold til reduktion af OCS. De farmakologiske egenskaber for de to lægemidler er vedlagt, se Bilag 15: Sammenligning af de kliniske farmakologiske aspekter for mepolizumab og reslizumab. Det blev diskuteret, om man ud fra de farmakologiske profiler kunne forestille sig en forskelligartet virkning på OCS-reduktion, når der var samme effekt på eksacerbationer og øvrige effektmål. Fagudvalget vurderer, at grundet lægemidlernes ensartede virkningsmekanisme og farmakologiske profiler samt deres ensartede effekt på alle øvrige effektmål kan det ikke sandsynliggøres, at effekten på OCS-reduktion er forskellig for de to lægemidler. Denne vurdering baserer sig på en klinisk faglig og farmakologisk vurdering og er ikke forankret i sammenlignende data for dette effektmål. Således er vurderingen for dette effektmål forbundet med større usikkerhed, og det vil blive revurderet, når data for reslizumab (i subkutan opløsning) er klar for dette effektmål (igangværende trial NCT02501629). Der var diskussion i fagudvalget om denne vurdering, og enkelte medlemmer mente ikke, at det var muligt at ligestille på et behandlingsmål, hvor der ikke var påvist effekt for det ene lægemiddel. Det blev herefter diskuteret, om man i klinisk praksis ville kunne opdele patienter i disse to behandlingsmål (reduktion i eksacerbationer og reduktion af OCS (givet for at undgå eksacerbationer og opnå astmakontrol)) i to uafhængige mål for hver enkelt patient, og ud fra dette vælge forskellige rekommanderede lægemidler fra patient til patient. Fagudvalget vurderede, at til

hovedparten af patienter ville det ikke være klinisk relevant at opdele ud fra disse behandlingsmål, og lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede til 80 % af populationen med svær, eosinofil astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig OCS, og som opfylder opstartskriterierne, se nedenfor.

4.4.6 Øvrige forhold

Øvrige forhold drejer sig i dette spørgsmål om opstart, skift, seponering, monitorering af effekt og fast dosis på mepolizumab. Fagudvalgets diskussioner om dette tog udgangspunkt i følgende: Dansk Selskab for Lungemedicins retningslinjer for anvendelsen af mepolizumab [62] og reslizumab [63], samt vejledning om udredning for mulig svær astma [5], NICE Health Technology Assessment (HTA) på henholdsvis mepolizumab [64] og reslizumab [65], GINA 2017 astma guideline [9], ERS/ATS guideline til svær astma [2] og SIGN153 guideline [66].

Opstart

Konklusion: Behandling med anti-IL-5-lægemidlerne mepolizumab og reslizumab anbefales til patienter med svær, eosinofil astma, som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [5].
- Behandlingstrin svarende til svær astma i det foregående år, jf. ERS/ATS' retningslinjer [8], dvs. kombinationsbehandling med højdosis ICS samt 2nd controller og/eller fast behandling med OCS.
- Eosinofili:
 - blodeosinofile er ≥ 150 celler per mikroliter observeret indenfor den seneste måned inden opstart af behandling med anti-IL-5 eller
 - blodeosinofile ≥ 300 celler per mikroliter er observeret indenfor det seneste år, eller
 - 3 % sputum eosinofili er observeret indenfor det seneste år
 - FeNO-niveau kan ikke anvendes som proxymål for blod- eller sputum eosinofili
- ≥ 2 årlige eksacerbationer eller daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Da mepolizumab og reslizumab betragtes som klinisk ligestillede til størstedelen af patienter, er kriterierne gældende for begge lægemidler.

Uddybning

1. Systematisk udredning af svær astma: udredning af svær astma skal være foregået, jf. DLS' retningslinje "Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma" [5]. I korte træk indebærer det følgende:
 - bekræftelse af astmadiagnose og hvis relevant udelukkelse af differentialdiagnoser
 - tjekke behandlingsbarrierer, sygdomsforståelse, medicinadhærens og korrekt inhalationsteknik
 - Triggers undgås og forværende faktorer (komorbiditeter) behandles.
2. Behandlingstrin: Fagudvalget definerer svær astma, jf. ERS/ATS' retningslinjer [8]. Patienten skal have modtaget behandling svarende til svær astma, dvs. kombinationsbehandling med højdosis ICS samt 2nd controller (f.eks. langtidsvirkende β_2 -agonist) og/eller fast behandling med oralt steroid.

3. Eosinofili: DLS' vejledning for mepolizumab anbefaler opstart ved blodeosinofile ≥ 150 celler per mikroliter ved screening eller ≥ 300 celler per mikroliter indenfor det seneste år. Dette afspejler de inklusionskriterier, som er sat for mepolizumabstudierne. DLS' vejledning for reslizumab anbefaler opstart ved blodeosinofile ≥ 400 celler per mikroliter. Dette afspejler inklusionskriterier i reslizumabstudierne. Herudover anbefales af DLS, at behandling kan opstartes, hvis der er målt sputum eosinofili $\geq 3\%$ indenfor det seneste år eller FeNO ≥ 50 ppb indenfor det seneste år. NICE HTA for mepolizumab anbefaler en grænse for blodeosinofile på ≥ 300 celler per mikroliter målt indenfor det seneste år. NICE diskuterer sputum eosinofili og FeNO, men ender med ikke at anbefale dette. NICE HTA for reslizumab anbefaler blodeosinofile ≥ 400 celler per mikroliter, da det er de data, som virksomheden præsenterer. Det nævnes, at i klinisk praksis vil reslizumab også potentielt være til gavn for patienter med lavere værdier. EMAs indikationer angiver ikke et specifikt eosinofili cut-off for disse lægemidler. Da de to lægemidler ligestilles, er enslydende opstartskriterier for begge lægemidler nødvendige. Fagudvalget diskuterede, at OCS-indtag sænker eosinofili, og at det derfor er svært at bruge som markør for alle patienter. Hvis det er muligt i forhold til patientens astmakontrol bør eosinofili måles i perioder med optimeret astma behandling dog uden samtidig OCS behandling. Der er vist en klinisk relevant effekt på eksacerbationsraten ved en baseline blodeosinofiliværdi på 150 celler per mikroliter i et studie på mepolizumab kombineret DREAM og MENSA (RR 0,70-0,61 (95 % CI: 0,45; 0,93)) (Ortega 2016 [55]), dette er yderligere beskrevet under subgruppe-analyser side 20. Reslizumabstudier har kun undersøgt effekt på eksacerbationsraten i patienter med blodeosinofile ≥ 400 celler per mikroliter. Med baggrund i fagudvalgets vurdering og den farmakologiske viden om de to lægemidler vurderes det, at begge lægemidler kan anvendes til patienter med: 1) blodeosinofile ≥ 150 celler per mikroliter målt indenfor en måned inden opstart eller med 2) blodeosinofile < 150 celler per mikroliter målt indenfor en måned inden opstart men med ≥ 300 celler per mikroliter målt indenfor det seneste år inden opstart. Sputum eosinofili $\geq 3\%$ målt indenfor seneste år vurderes ligeledes at kunne anvendes som tærskelværdi for eosinofili for begge lægemidler. Disse kriterier er valgt da de afspejler inklusionskriterierne i mepolizumab-studier, og det er således for en population, som opfylder disse kriterier, at der er påvist en klinisk relevant effekt på eksacerbationsraten. Disse tærskelværdier for blodeosinofili stammer i første omgang fra DREAM studiet (Pavord 2012), hvori disse værdier bedst kunne prædiktere et respons på mepolizumab. En baselineværdi på 150 blodeosinofile celler per mikroliter prædikterer desuden et klinisk relevant respons i en samlet analyse af DREMA og MENSA (mepolizumab) [55].

Fagudvalget vurderer, at man ikke vil sætte en behandling med anti-IL-5 i gang på baggrund af FeNO-måling alene, idet den er for usikker. Dette er underbygget af en subgruppeanalyse i Pavord på patienter, der ikke har fået målt blodeosinofili eller har baseline blodeosinofile < 150 celler per mikroliter.

4. Eksacerbationer eller daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS: Anti-IL-5-lægemidlerne har deres primære kliniske relevante effekt på eksacerbationsraten og OCS-reduktion. Derfor anbefales det, at anti-IL-5 opstartes til patienter med ≥ 2 årlige eksacerbationer eller til patienter, som har fået daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år. Disse kriterier er valgt, da de afspejler inklusionskriterierne i mepolizumab-studier, og det er således for en population, som opfylder disse kriterier, at der er påvist klinisk relevante effekter.

Skift

Skift af velbehandlede patienter til rekommanderede lægemiddel: Fagudvalget mener, at det bør være et lægefagligt skøn efter dialog med patienten, hvorvidt den enkelte velbehandlede patient bør skifte til rekommanderede lægemiddel ved ændring af lægemiddelrekommandation.

Skift ved manglende effekt: Hvis der ikke er effekt af det rekommanderede førstevalg, anbefales det som udgangspunkt ikke at forsøge skift til andetvalg. Da lægemidlerne vurderes at have samme farmakologiske virkningsmekanisme, vurderes det i langt de fleste tilfælde ikke at være til gavn for patienten at skifte mellem de rekommanderede lægemidler. Enkelte case-stories er rapporteret, hvor patienter med høj sputum eosinofili har haft god effekt af at skifte fra mepolizumab til reslizumab [67].

Monitorering af effekt

Effekten af anti-IL-5 monitoreres 4 måneder efter opstart med henblik på bivirkninger og efter 12 måneder med henblik på behandlingseffekt, herefter hvert år. DLS har udarbejdet et monitoreringsskema for mepolizumab (<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/faglige-dokumenter/skemaer/230-astma-behandlingsprotokol-for-mepolizumab.html>). Fagudvalget anbefaler, at dette skema anvendes til begge lægemidler med henblik på monitorering af effekt og bivirkninger. Patienten bør desuden ses af sin speciallæge mindst 2 gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Seponering

Lægemidlerne bør seponeres ved manglende effekt. Patient og læge bør definere behandlingsmål før behandlingsstart. Dette kan være forskelligt fra patient til patient, men bør som udgangspunkt indeholde OCS-nedtrapning eller reduktion af eksacerbationer. Vurderingen bør således tage udgangspunkt i om patienten har oplevet et fald på >25% årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation), og/eller om patienten har kunnet reducere sit forbrug af OCS med > 20 % (dog > 50 % ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosis og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosis systemisk steroid svarende til ca. 2,5-5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid.

Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Der er på nuværende tidspunkt ikke noget data, der underbygger, at behandlingen kan seponeres, hvis der er gavnlig effekt. Klinisk erfaring i Danmark baserer sig på omkring 1-2 års erfaring indtil nu og viser, at meget få patienter, der startes op, seponerer (manglende effekt: ~5 %). Der forventes ikke, at en større del vil seponere, medmindre der indtræder væsentlige ukendte bivirkninger eller uønsket immunogenicitet på længere sigt.

Patientværdier og præferencer

Der er i litteratursøgningen ikke identificeret reelle studier vedrørende patientværdier og præferencer af relevans for behandling med anti-IL-5-lægemidler.

Fagudvalget vurderer, at behandlingen ikke medfører et stort ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. De rapporterede bivirkninger er håndterbare. Eneste medicinske alternativ til anti-IL-5 til disse patienter er daglig OCS. Daglig OCS er forbundet med en stor tyngde af bivirkninger, og det er vigtigt for patienterne, at den samlede mængde af OCS reduceres så meget som muligt for at undgå alvorlige

langsigtede bivirkninger. De fleste patienter vil være villige til at risikere de beskrevne bivirkninger for anti-IL-5-behandling for at opnå den beskrevne effekt.

Tanken om at skulle modtage en injektion kan give overvejelser hos patienter. Behandlingen udskrives af specialiserede læger, og patienten følges af samme læger. Dette vurderes som værende af positiv værdi for patienten, idet det kan fremme adhærens og sygdomsforståelse hos patienten. Dette underbygges af, at man i studierne også ser en effekt ved placebobehandling. Patienten skal møde på hospital hver 4. uge for begge behandlinger, hvilket indebærer tidsforbrug og eventuel øget sygdomsfølelse. Tidsforbruget på hospitalet er længere ved i.v. administration af reslizumab. Hyppigheden af hospitalsbesøg er negativt for patienterne, især hvis man har et job og skal holde fri en dag hver 4. uge. Er der mulighed for, at patienterne kan få injektionen af en sygeplejerske på et regionshospital, vil dette være at foretrække, da det vil spare transporttid. Systematisk udredning nævnes også at være af stor positiv værdi for patienterne, da de på denne måde kan få den rette behandling.

Fast dosering af mepolizumab

Fagudvalget har ikke fundet belæg for at anbefale en anden dosis af mepolizumab end den anbefalede, jf. produktresumet.

Fagudvalget og sekretariatet har bedt GlaxoSmithKline om at sende dokumentation for fast dosering af mepolizumab. GlaxoSmithKline påpeger, at EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) har accepteret, at der ikke foretages dosisjustering i forhold til vægt i assessmentrapporten, side 30 [68]. Herudover findes i samme rapport en analyse for vægtgrupper < 60 kg til > 90 kg, og her ses en ensartet effekt på eksacerbationsraten.

Fagudvalget diskuterede, at få patienter rapporterer symptomer i dagene op til ny injektion, men det er ikke belyst i videnskabelige studier. Fagudvalget diskuterer, om nogle patienter måske kunne klare sig med en lavere dosis, men dette er ikke belyst i videnskabelige studier. Fagudvalget diskuterer desuden, at overskydende lægemiddel måske vil blive udskilt og dermed ikke gøre skade, hvilket er i overensstemmelse med den lave tyngde af bivirkninger.

4.4.7 Medicinrådets anbefalinger

Hvilke voksne patientgrupper med svær, eosinofil astma bør tilbydes anti-IL-5-behandling?

Anbefaling

Anvend anti-IL-5 i form af mepolizumab eller reslizumab til patienter med svær, eosinofil astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid. Evidenskvaliteten er moderat.

Fra evidens til anbefaling

Balance mellem klinisk effekt og bivirkninger	Der ses en klinisk relevant effekt på kritiske effektmål (eksacerbationsrate og reduktion af oral kortikosteroid (OCS)). Der ses en samtidig positiv og statistisk signifikant effekt på vigtige effektmål (lungefunktion, astmakontrol, livskvalitet og alvorlige uønskede hændelser), men disse opnår ikke klinisk relevans. Tyngden af bivirkninger er meget lav.
Evidensens kvalitet	Moderat. Der er moderat evidenskvalitet for det kritiske effektmål eksacerbationsrate og på hovedparten af de vigtige effektmål.
Patientværdier og præferencer	Behandlingen medfører ikke et ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. Anvendelse af anti-IL-5 er forbundet med hyppige hospitalsbesøg, hvilket kan have negative konsekvenser for patienternes dagligdag. De fleste patienter vil være villige til at risikere de beskrevne bivirkninger og et øget tidsforbrug for at opnå den beskrevne effekt. Eneste medicinske alternativ til anti-IL-5 til disse patienter er daglig OCS. Daglig OCS er forbundet med en stor tyngde af bivirkninger, såsom knogleskørhed, sukkersyge, overvægt etc., og det er vigtigt for patienterne, at den samlede mængde af OCS reduceres så meget som muligt for at undgå alvorlige langsigtede bivirkninger.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ikke opgjort (ingen ligestilling ved dette spørgsmål).
Andre overvejelser	Opstart af anti-IL-5-behandling er kun indiceret, såfremt patienten har gennemført systematisk udredning af mulig svær astma, således at diagnosen svær, eosinofil astma er sikker, og potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om.

Er der en klinisk relevant forskel mellem reslizumab og mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?

Anbefaling

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem mepolizumab og reslizumab, som derfor ligestilles til 80 % af populationen. Evidenskvaliteten er meget lav.

Fra evidens til anbefaling

Balance mellem klinisk effekt og bivirkninger	Ved indirekte sammenligning af de to lægemidler ses ingen klinisk relevant eller statistisk signifikant forskel i effekt på kritiske og vigtige effektmål. Virkningsmekanismen for de to lægemidler er sammenlignelig. Tyngden af bivirkninger er meget lav for begge lægemidler, om end der er lidt større risiko for anafylaksi ved intravenøs behandling med reslizumab.
Evidensens kvalitet	Meget lav. Der er meget lav evidenskvalitet for det kritiske effektmål eksacerbationsrate, og ingen data til sammenligning for det andet kritiske effektmål reduktion i oral kortikosteroid.
Patientværdier og præferencer	Ingen af behandlingerne medfører stort ubehag for patienten i forhold til den gavnlige effekt. Tidsforbruget på hospitalet er længere ved behandling med reslizumab grundet intravenøs administration.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbrug ved anvendelse af hhv. mepolizumab og reslizumab undersøges af Amgros og præsenteres efterfølgende i det udvidede sammenligningsgrundlag
Andre overvejelser	Opstart af anti-IL-5-behandling er kun indiceret, såfremt patienten har gennemført systematisk udredning for mulig svær astma, således at diagnosen svær, eosinofil astma er sikker, og potentielle triggers, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens og inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om.

Øvrige forhold

Opstart

Behandling med anti-IL-5-lægemidlerne mepolizumab og reslizumab anbefales til patienter med svær, eosinofil astma som opfylder følgende kriterier:

- Der er foretaget systematisk udredning af mulig svær astma, jf. DLS' retningslinjer [1].
- Behandlingsstrin svarende til svær astma i det foregående år, jf. ERS/ATS' retningslinjer [2], dvs. kombinationsbehandling med højdosis ICS samt en eller flere tillægsbehandlinger og/eller fast behandling med OCS.
- Eosinofili:
 - blodeosinofile er ≥ 150 celler per mikroliter observeret indenfor den seneste måned inden opstart af behandling med anti-IL-5 eller
 - blodeosinofile ≥ 300 celler per mikroliter er observeret indenfor det seneste år eller
 - 3 % sputum eosinofili er observeret indenfor det seneste år
 - FeNO niveau kan ikke anvendes som proxymål for blod- eller sputum eosinofili
- ≥ 2 årlige eksacerbationer eller daglig vedligeholdelsesbehandling med OCS i en dosis på ≥ 5 mg prednisolon ækvivalent i mere end 50 % af tiden i det foregående år.

Skift mellem to anti-IL-5-lægemidler

Det bør være et lægefagligt skøn efter dialog med patienten, hvorvidt den enkelte velbehandlede patient bør skifte til rekommanderede lægemiddel ved ændring af lægemiddelrekommandation.

Hvis der ikke er effekt af det rekommanderede førstevalg, anbefales det til hovedparten af patienterne ikke at forsøge skift til andetvalget.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af anti-IL-5-lægemidler monitoreres 4 måneder efter opstart med henblik på vurdering af bivirkninger og efter 12 måneder med henblik på vurdering af behandlingseffekt, herefter hvert år. DLS' monitoreringsskema bruges til monitorering af effekt og bivirkninger for begge lægemidler:

<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/faglige-dokumenter/skemaer/230-astma-behandlingsprotokol-for-mepolizumab.html>. Patienten bør ses af sin speciallæge mindst 2 gange om året, og der bør være en mulighed for at kontakte den ansvarlige speciallægeklinik ved behov udover de aftalte besøg.

Kriterier for seponering af behandling

Lægemidlerne bør seponeres ved manglende effekt. Ved hvert monitoreringsbesøg vurderer lægen sammen med patienten, om lægemidlet har haft den ønskede effekt. Denne vurdering bør tage udgangspunkt i om patienten har oplevet et fald på $>25\%$ årlig eksacerbationsrate (dog svarende til minimum 1 eksacerbation), og/eller om patienten har kunnet reducere sit forbrug af OCS med $> 20\%$ (dog $> 50\%$ ved doser ≤ 10 mg prednisolon/dag). Ved doser under 10 mg prednisolon/dag bidrager højdosis og især supramaximale doser af inhalationssteroid (doser som overstiger anbefalet maksimal døgndosis) med en systemisk binyrebarkhormoneffekt modsvarende lavdosis systemisk steroid svarende til ca. 2,5 -5 mg alt afhængig af type og dosis af inhalationssteroid.

Der er på nuværende tidspunkt ikke noget, der underbygger, at behandlingen kan seponeres hos patienter, som oplever gavnlig effekt, hvorfor behandlingen må betragtes som potentielt livslang.

4.4.8 Klinisk sammenligningsgrundlag

Tabel 19: Klinisk sammenligningsgrundlag ved et års behandling for en gennemsnitlig patient med svær, eosinofil astma med en kropsvægt på 80 kg

Lægemiddel	Dosis ved sammenligning	Antal enheder til sammenligning
Mepolizumab	100 mg s.c. hver 4. uge	13 hætteglas a 100 mg
Reslizumab	Hætteglasbaseret dosering ud fra vægtklasser (se produktresumé), i.v. hver 4. uge	26 hætteglas a 100 mg 13 hætteglas a 25 mg

En gennemsnitlig patient, som er kandidat til disse to lægemidler, skønnes af fagudvalget at veje 80 kg. Dette stemmer overens med BMI i de kliniske studier og en mindre overvægt af kvinder blandt patienter med svær astma. Perioden for sammenligningen er fastlagt til et års behandling, idet effekten af lægemidlerne vurderes herefter.

Antal prævalente patienter der gives anti-IL-5 pr. år i Danmark: fagudvalgets skøn er at lige nu er der ~140 patienter i behandling.

Antal nye patienter der opstartes i anti-IL-5 pr. år i Danmark: næste år (2018) skønnes at være ~140 nye patienter, der startes op. Da det er forholdsvis ny medicin, forventes der at være flest nye patienter i den første årrække og herefter muligvis lidt færre. Fagudvalget kan ikke udtale sig om prævalens og nye patienter længere ud i fremtiden end et år.

Antal patienter der stopper med anti-IL-5 pr. år i Danmark: meget få patienter forventes at seponere behandlingen, der i udgangspunktet er livslang.

5 Referencer

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma [internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2016 [citeret 3. marts 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/226-akut-svær-astma.html>
2. 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.
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: Diagnostik hos voksne. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2008. s. 5.
4. Schoos A-MM, Chawes BL, Rasmussen MA, Bloch J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Atopic endotype in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):844–51.e4.
5. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2016. s. 4.
6. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Akut Astma. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2013. s. 2.
7. Nielsen KG, Bisgaard H. Cold air challenge and specific airway resistance in preschool children. *Paediatr Respir Rev.* 2005;6(4):255–66.
8. 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.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2017.
10. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: behandling. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2013. s. 13.
11. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Omalizumab (anti-IgE)(Xolair) behandling. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2015. s. 2.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.
13. Massanari M, Kianifard F, Zeldin RK, Geba GP. Efficacy of omalizumab in cat-allergic patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Allergy asthma Proc.* 2009;30(5):534–9.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2010;104(11):1608–17.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
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. 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. Oguri M, Tanaka H, Kikuchi H, Koba H, Kobayashi H, Tamura G, et al., red. *Respirology*. 2009;14(8):1156–65.
31. 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). Castro F, Pereira A, Fiterman J, AL G, CM J, Lundgren F, et al., red. *J Asthma*. 2012;49(3):288–93.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. European Medicines Agency EMA. Produktresumé, Xolair [internet]. [citeret 12. januar 2018]. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
36. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–43.
37. Janson SL, Solari PG, Trzaskoma B, Chen H, Haselkorn T, Zazzali JL. Omalizumab adherence in an observational study of patients with moderate to severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(6):516–21.
38. Caminati M, Senna G, Stefanizzi G, Bellamoli R, Longhi S, Chieco-Bianchi F, et al. Drop-out rate among patients treated with omalizumab for severe asthma: Literature review and real-life experience. Barp C, Bonazza L, Crivellaro M, Dama A, Donazzan G, Idotta G, et al., red. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):128.
39. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210–6.
40. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005–15.
41. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476–85.
42. Sly PD, Varghese J, Noor F, Tang MLK, Laing I, Oo S, et al. Severe winter asthma exacerbations can be prevented by omalizumab, but there is no carryover effect. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):703–705.e4.
43. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1285–93.
44. Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, Mitchell HE, Busse WW, O'Connor GT, et al. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(2):163–71.
45. Kelly H, Sternberg A. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367(10):904–12.
46. Pouliquen IJ, Kornmann O, Barton S V, Price JA, Ortega HG. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(12):1015–27.
47. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150(4):789–98.
48. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled,

- eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. Aaron S, Leigh R, Lemiere C, MD L, Bernstein D, Bleecker E, et al., red. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125–32.
49. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–66.
 50. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150(4):799–810.
 51. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. Arduso L, M DS, Raso E, Rey L, Rodriguez A, PS S, et al., red. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–207.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. Gibson P, Sajkov D, Thompson P, Laviolette M, Lemiere C, Nair P, et al., red. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–97.
 55. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549–56.
 56. Ortega H, Chupp G, Bardin P, Bourdin A, Garcia G, Hartley B, et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *Eur Respir J*. 2014;44(1):239–41.
 57. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy*. 2016;71(9):1335–44.
 58. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;43(no pagination):39–45.
 59. Brusselle G, Canvin J, Weiss S, Sun SX, Buhl R. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy. *ERJ open Res*. 2017;3(3).
 60. EMA. Reslizumab - Summary of Product Characteristics.
 61. EMA - European Medicines Agency. Mepolizumab - Produktresumé. London: EMA - European Medicines Agency; 2017.
 62. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma - Svær - Behandling med mepolizumab. 2016.
 63. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma – Svær – Behandling med Cinquaero / Reslizumab. 2017.
 64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Mepolizumab for treating severe refractory

eosinophilic asthma. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.

65. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
66. British Thoracic Society & Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline (SIGN 153). Edinburgh: British Thoracic Society & Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2016.
67. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-dose Subcutaneous Mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;rccm.201707-1323OC.
68. EMA. Mepolizumab - EPAR Public Assessment Report.
69. van Hoorn R, Kievit W, Booth A, Mozygemba K, Lysdahl KB, Refolo P, et al. The development of PubMed search strategies for patient preferences for treatment outcomes. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16(1):88.
70. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017;169:57–77.

6 Bilag

6.1 Bilag 1: Fagudvalgsmedlemmer og sekretariatets arbejdsgruppe

Medicinrådets fagudvalg vedrørende svær astma

Formand	Indstillet af
Uffe Christian Heitmann Bødtger <i>Forskningslektor</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Medlemmer	Udpeget af
Kirsten Sidenius <i>Praktiserende speciallæge</i>	Inviteret af formanden
Kan ikke udpege	Region Nordjylland
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, klinisk lektor, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Bo Chawes <i>Afdelingslæge, seniorforsker, 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)
Patient	Danske Patienter
Patientrepræsentant	Danske Patienter

*Helena Marjanovic er udtrådet af fagudvalget pr. 19. december 2017.

Tidligere medlemmer som har taget del i processen:

Charlotte Ulrik, Lone Agertoft og Karin Dahl Assing

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Ehm Andersson Galijatovic (projekt- og metodeansvarlig)

Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig)

Heidi Møller Johnson (projektdeltager)

Pernille Skaarup Arrevad (projektdeltager)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)

Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)

Diana Odrobináková (biostatistiker)

Annemette Anker Nielsen (teamleder)

6.2 Bilag 2: Søgeprotokol - kliniske spørgsmål

Søgeprofil	<p>Der er søgt efter <i>astma</i> generelt, da det blevet vurderet, at indikationen <i>svær astma</i> ikke kan forventes at være velbeskrevet i titler og abstracts. Astma er kombineret med de generiske navne for de tre aktuelle lægemidler: <i>mepolizumb</i>, <i>reslizumab</i> og <i>omalizumab</i> samt disses handelsnavne.</p> <p>Der er ikke kombineret med yderligere termer (ud over filtre), og referencerne i søgeresultatet indgår derfor i den videre screeningsproces vedrørende alle de kliniske spørgsmål, som forsøges besvaret på baggrund af denne litteratursøgning.</p>
Søgestrategi	<p>Der er søgt i databaserne MEDLINE, Embase samt relevante databaser fra Cochrane Library. For MEDLINEs vedkommende er alle tilgængelige deldatabaser søgt, således at også referencer, som endnu ikke er MEDLINE-indekseret, er blevet identificeret. I Cochrane Library er der søgt i databaserne Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) og Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).</p> <p>Ved søgning i MEDLINE og Embase er systematiske reviews forsøgt identificeret ved brug af den tilgængelige 'Systematic review'-afgrænsning. Til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg er anvendt et tilpasset filter med høj sensitivitet. Dertil er anvendt et filter til frasortering af dyrestudier.</p> <p>Søgningerne er ikke afgrænset på publikationssprog eller -dato. I Embase er publikationstypen forsøgt afgrænset til tidsskriftsartikler.</p> <p>Manuel screening af referencer blev gennemført af mindst to personer. Under denne proces er kriterier for relevans i forhold til kliniske spørgsmål, studietype og kvalitet appliceret.</p>
Søgeproces	<p>Søgningerne er gennemført den 7. marts 2017, og en opdaterende søgning er udført den 15. juni 2017. Søgeresultater herunder er rapporteret, som de så ud ved den seneste søgning.</p>
Informationskilder	<p>Der er gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser:</p> <ul style="list-style-type: none">• MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaserne Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update)• Embase via Ovid• Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) via Cochrane Library• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via Cochrane Library• Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) via Cochrane Library

Søgeresultater – kliniske spørgsmål

#	MEDLINE	#	Embase	#	CDSR, DARE, CENTRAL	Kommentarer
1	ast?ma\$.af. 170.126	1	ast?ma\$.af. 269.016	#1	ast*ma* 26.313	Den aktuelle indikation
2	(mepolizumab\$ or reslizumab\$ or omalizumab\$).af. 1.913	2	(mepolizumab\$ or reslizumab\$ or omalizumab\$).af. 6.556	#2	(mepolizumab* or reslizumab* or omalizumab*) 622	De aktuelle lægemidlers generiske navne
3	(nucala\$ or cinqa?r\$ or xolair\$).af. 135	3	(nucala\$ or cinqa?r\$ or xolair\$).af. 1.020	#3	(nucala* or cinqa*r* or xolair*) 65	De aktuelle lægemidlers handelsnavne
4	2 or 3 1.917	4	2 or 3 6.558	#4	#2 or #3 634	Foreningsmængden af termer for de aktuelle lægemidler
5	1 and 4 1.294	5	1 and 4 4.745	#5	#1 and #4 520	Fællesmængden af termer for indikationen og lægemidlerne
Filtre						
6	exp Animals/ not Humans/ 4.327.457	6	exp animal/ not human/ 4.671.970			Identifikation af referencer markeret med indekseringskategorien "animal(s)", men ikke "human(s)"
7	5 not 6 1.291	7	5 not 6 4.714			Frasortering af ovenstående mængde referencer
		8	limit 7 to embase 2.409			Afgrænsning til referencer i Embase
		9	limit 8 to (article or erratum or "review") 1.067			Afgrænsning til publikationstyperne artikel, erratum og review
Systematiske reviews						
8	limit 7 to systematic reviews 71	10	limit 9 to (meta analysis or "systematic review") 53	CDSR: 20 DARE: 6		Afgrænsning til systematiske reviews og meta-analyser ved brug af filter og publikationstyper. Databaserne CDSR og DARE indeholder udelukkende referencer til reviews.
Randomiserede, kontrollerede forsøg						
9	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af. 1.203.874	11	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af. 1.584.234			Filter til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg
10	7 and 9 316	12	9 and 11 364	CENTRAL: 494		Afgrænsning til randomiserede, kontrollerede forsøg om den aktuelle indikation og de aktuelle lægemidler. Databasen CENTRAL indeholder udelukkende referencer til randomiserede studier.

Forklaring

- af "All fields": søgningen gennemføres i alle tilgængelige databasefelter, herunder titel, abstract og indekseringskategorier.
- exp "Explode": mere specifikke indekseringskategorier inkluderes udover den angivne kategori.
- / Angiver, at der søges i en indekseringskategori, fx Medical Subject Heading (MeSH).
- ? Ingen eller ét tegn.
- \$/ * Ingen eller flere tegn.

6.3 Bilag 3: Søgeprotokol for patientværdier og præferencer

Søgeprofil	<p>Der er søgt efter <i>astma</i> generelt, da det blevet vurderet, at indikationen <i>svær astma</i> ikke kan forventes at være velbeskrevet i titler og abstracts. Astma er kombineret med de generiske navne for de tre aktuelle lægemidler: <i>mepolizumb</i>, <i>reslizumab</i> og <i>omalizumab</i> samt disses handelsnavne.</p> <p>Herefter er kombineret med yderligere termer for at identificere studier om patienters værdier og præferencer.</p>
Søgestrategi	<p>Der er søgt i databaserne MEDLINE og Embase. For MEDLINEs vedkommende er alle tilgængelige deldatabaser søgt, således at også referencer, som endnu ikke er MEDLINE-indeksret, er blevet identificeret.</p> <p>Til identifikation af studier om patienters værdier og præferencer er en række fritekst- og indekseringstermer samt et valideret filter anvendt. Dertil er der kombineret med et filter til frasortering af dyrestudier.</p> <p>Søgningerne er ikke afgrænset på publikationssprog eller -dato. I Embase er publikationstypen forsøgt afgrænset til tidsskriftsartikler.</p> <p>Manuel screening af referencer blev gennemført af to personer. Under denne proces er kriterier for relevans i forhold til patienters værdier og præferencer, samt om studiet er empiribaseret, blevet appliceret.</p>
Søgeproces	<p>Søgningerne er gennemført den 19. juni 2017. Søgeresultater herunder er rapporteret, som de så ud ved denne søgning.</p>
Informationskilder	<p>Der er gennemført søgninger i følgende bibliografiske database:</p> <ul style="list-style-type: none">• MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaserne Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update)• Embase via Ovid

Søgeresultater

#	MEDLINE	#	Embase	Kommentarer
1	ast?ma\$.af. 170.126	1	ast?ma\$.af. 269.016	Den aktuelle indikation
2	(mepolizumab\$ or reslizumab\$ or omalizumab\$).af. 1.913	2	(mepolizumab\$ or reslizumab\$ or omalizumab\$).af. 6.556	De aktuelle lægemidlers generiske navne
3	(nucala\$ or cinqa?r\$ or xolair\$).af. 135	3	(nucala\$ or cinqa?r\$ or xolair\$).af. 1.020	De aktuelle lægemidlers handelsnavne
4	2 or 3 1.917	4	2 or 3 6.558	Foreningsmængden af termer for de aktuelle lægemidler
5	1 and 4 1.294	5	1 and 4 4.745	Fællesmængden af termer for indikationen og lægemidlerne
6	exp Animals/ not Humans/ 4.327.457	6	exp animal/ not human/ 4.671.970	Identifikation af referencer markeret med indekseringskategorien "animal(s)", men ikke "human(s)"
7	5 not 6 1.291	7	5 not 6 4.714	Frasortering af ovenstående mængde referencer
		8	limit 7 to embase 2.409	Afgrænsning til referencer til i Embase
		9	limit 8 to (article or erratum or "review") 1.067	Afgrænsning til publikationstyperne artikel, erratum og review
Patients værdier og præferencer				
8	exp Patient Acceptance of Health Care/ 2.11.121	10	exp patient attitude/ 326.294	Indekseringskategorier, som indeholder aspekter af patienters værdier og præferencer. Begge er udvidet, således at også mere specifikke indekseringskategorier medtages ud over den angivne. I MEDLINE inkluderes kategorierne 'patient compliance', 'medication adherence', 'no-show patients', 'patient dropouts', 'patient participation', 'patient satisfaction', 'patient preference', 'treatment refusal' og 'vaccination refusal'. I Embase inkluderes kategorierne 'patient attendance', 'patient compliance', 'dietary compliance', 'medication compliance', 'patient dropout', 'patient participation', 'patient preference', 'patient satisfaction', 'refusal to participate', 'treatment interruption', 'treatment refusal' og 'vaccination refusal'.
9	prescrib\$.tw,kf. or (elicit\$ or choice\$).af. 636.114	11	prescrib\$.tw,kw. or (elicit\$ or choice\$).af. 787.490	Valideret filter til identifikation af studier om patienters værdier og præferencer [69]. Adapteret fra version udarbejdet til PubMed.
10	((patient\$ or client\$) adj5 (value\$ or retention\$)).tw,kf. 74.334	12	((patient\$ or client\$) adj5 (value\$ or retention\$)).tw,kw. 114.826	Termer med relation til patienters værdier og præferencer, som skal forekomme med højst fem ords afstand, før referencen formodes at være relevant.
11	((patient\$ or client\$ or medication\$ or treatment\$) and (cooperat\$ or noncooperat\$ or non-cooperat\$ or nonco-operat\$ or non-co-operat\$ or dropout\$ or drop-out\$ or satisfact\$ or adheren\$ or nonadheren\$ or non-adheren\$ or complian\$ or noncomplian\$ or non-complian\$ or preferen\$ or accept\$ or nonaccept\$ or non-accept\$ or elopement\$ or refusal\$)).tw,kf. 555.221	13	((patient\$ or client\$ or medication\$ or treatment\$) and (cooperat\$ or noncooperat\$ or non-cooperat\$ or nonco-operat\$ or non-co-operat\$ or dropout\$ or drop-out\$ or satisfact\$ or adheren\$ or nonadheren\$ or non-adheren\$ or complian\$ or noncomplian\$ or non-complian\$ or preferen\$ or accept\$ or nonaccept\$ or non-accept\$ or elopement\$ or refusal\$)).tw,kw. 790.657	Termer med relation til patienters værdier og præferencer, som skal forekomme i den samme reference, før den formodes at være relevant.

12	8 or 9 or 10 or 11	1.329.156	14	10 or 11 or 12 or 13	1.772.804	Foreningsmængden af termer relateret til patienters værdier og præferencer.
13	7 and 12	125	15	9 and 12	460	Fællesmængden af termer for indikationen, lægemidlerne og termer relateret til patienters værdier og præferencer.

Forklaring

af "All fields": søgningen gennemføres i alle tilgængelige databasefelter, herunder titel, abstract og indekseringskategorier.

kf "Keyword Heading Word": søgningen gennemføres blandt alle ord, som indgår i databasefeltet "Keyword Heading", der er nøgleord tilføjet af forfatterne. Kan kun anvendes i MEDLINE.

kw "Keyword": søgningen gennemføres blandt alle nøgleord, som er tilføjet af forfatterne. Anvendes kun i Embase.

tw "Text Word": søgningen gennemføres i databasefelterne "Title" og "Abstract".

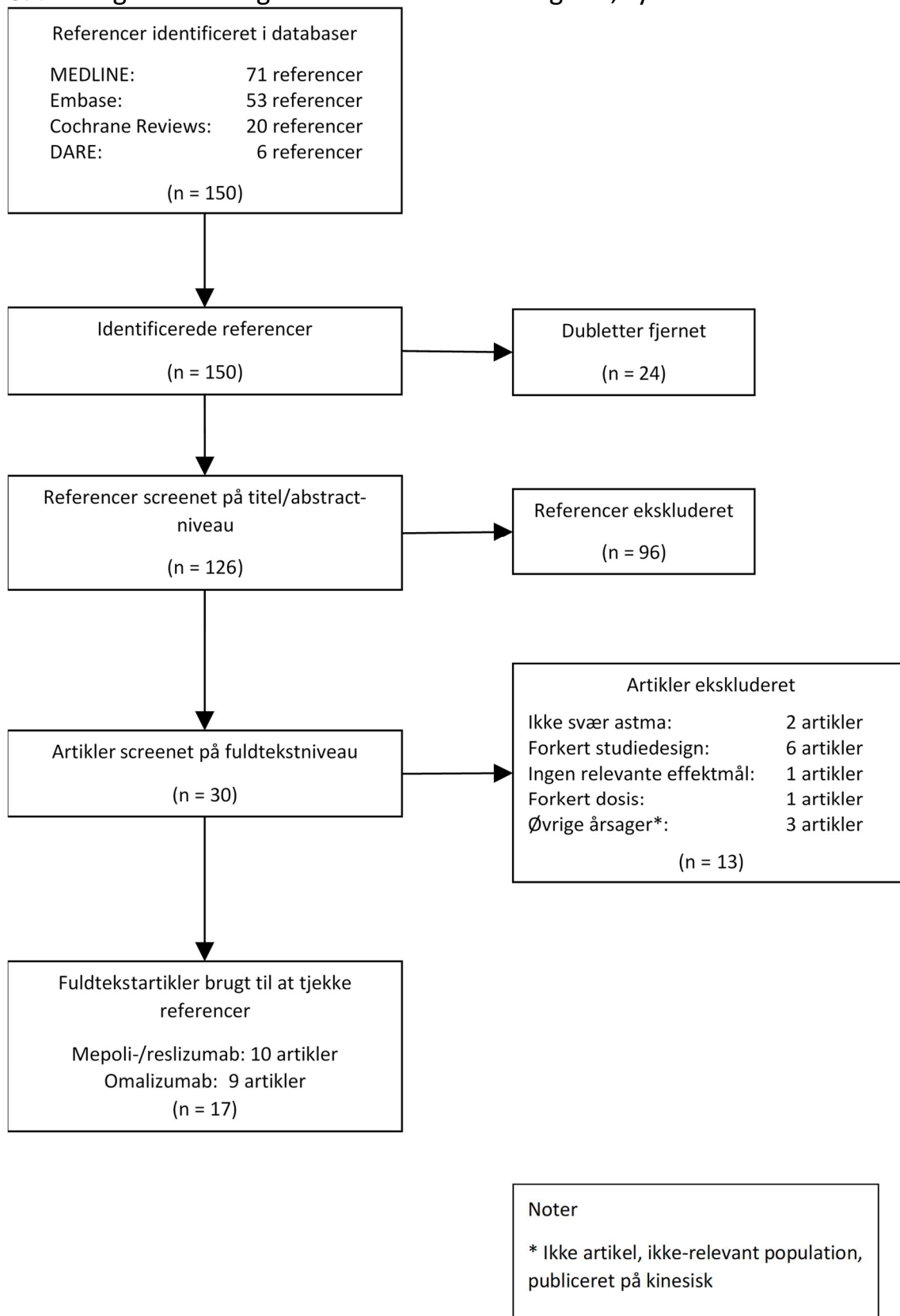
exp "Explode": mere specifikke indekseringskategorier inkluderes udover den angivne kategori.

/ Angiver, at der søges i en indekseringskategori, fx Medical Subject Heading (MeSH).

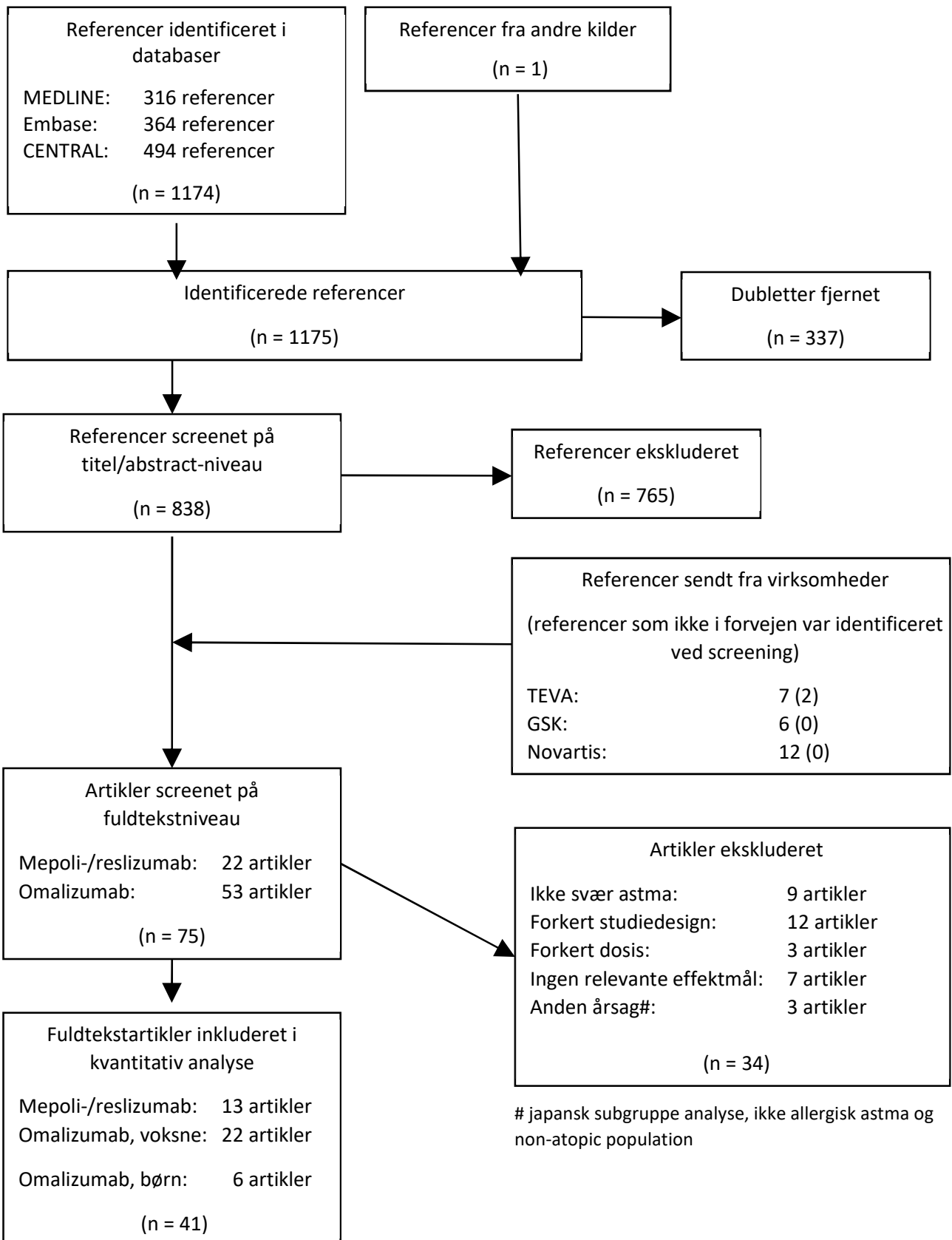
? Ingen eller ét tegn.

\$/ * Ingen eller flere tegn.

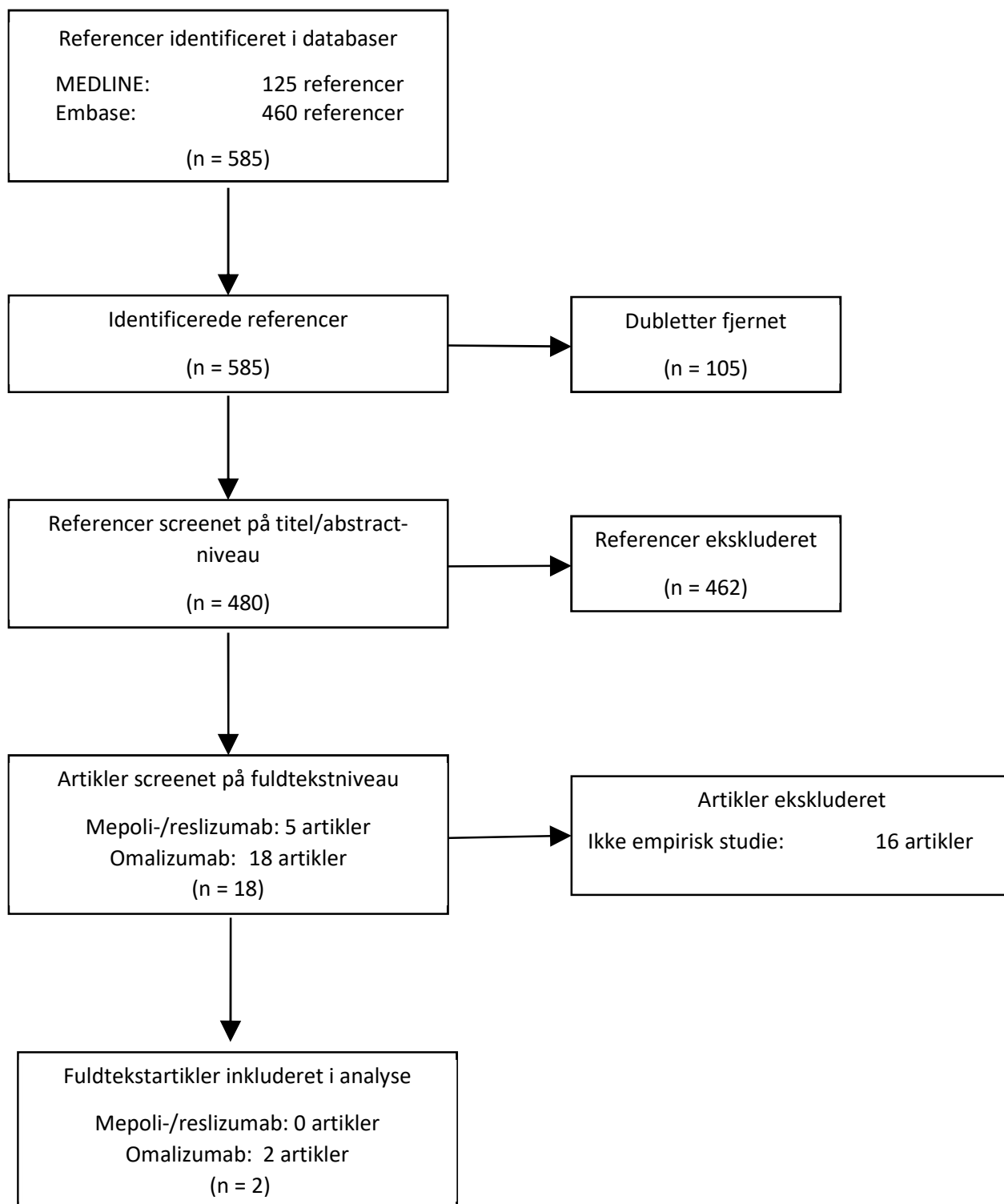
6.4 Bilag 4: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews



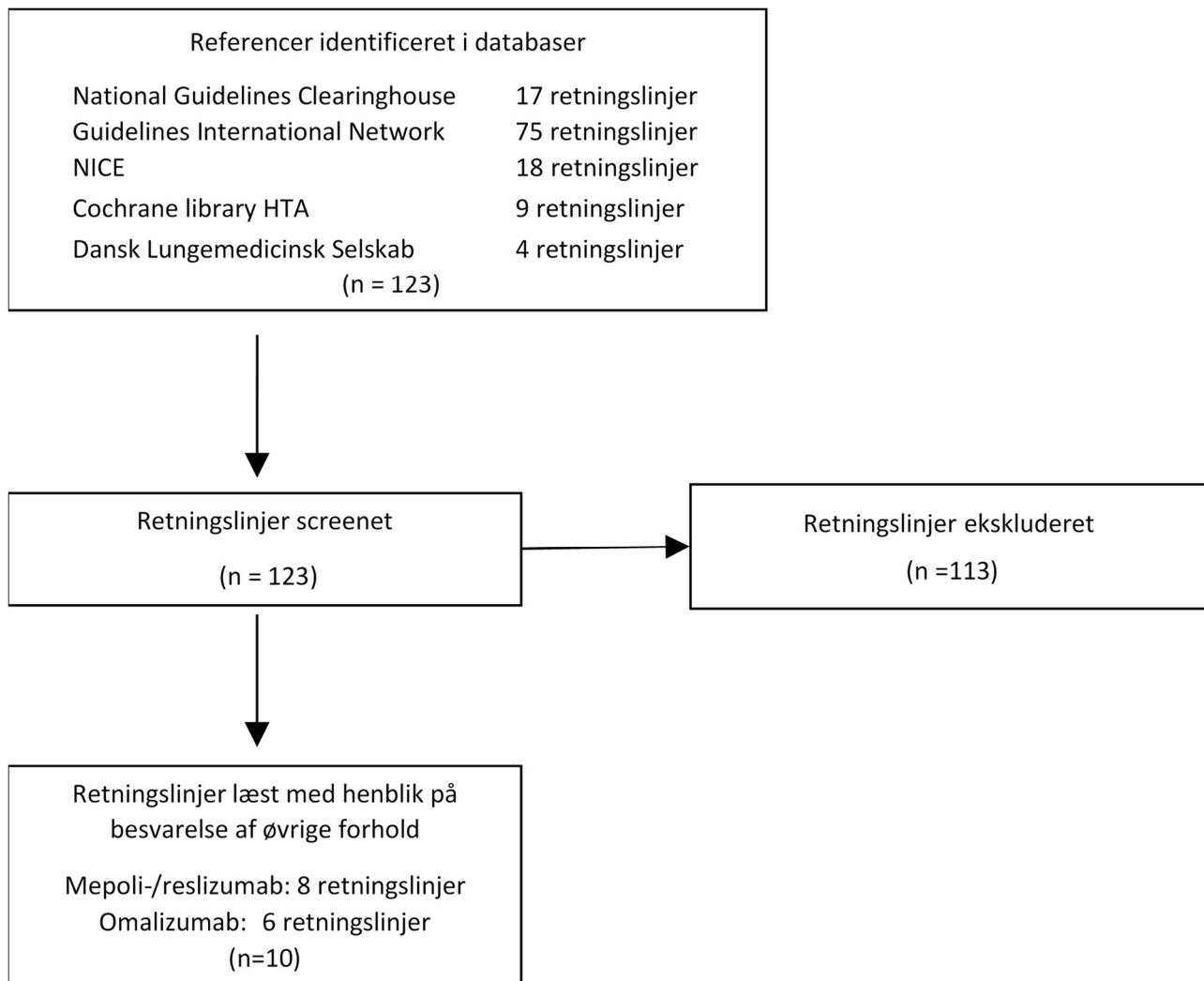
6.5 Bilag 5: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT



6.6 Bilag 6: Flowdiagram for PVP



6.7 Bilag 7: Flowdiagram for retningslinjer



6.8 Bilag 8: Inklusionskriterier for litteraturscreening

Følgende kriterier er anvendt til litteraturscreening:

Titel/abstract:

- Ikke astma
- Forkert studiedesign
- Sprog (ikke skandinavisk/engelsk)
- Årstal før 2012 (gælder kun systematiske reviews)
- Dublet
- Anden årsag

Fuldttekst:

- Ikke svær astma
- Forkert studiedesign
- Ingen relevante effektmål
- Forkert dosis
- Anden årsag

Retningslinjer:

- Ikke astma
- Ikke en retningslinje
- Sprog (ikke skandinavisk/engelsk)
- Årstal før 2012
- Ikke rigtige lægemidler
- Dublet
- Anden årsag

6.9 Bilag 9: Studiekarakteristika, omalizumab voksne

	Studiedesign	Opfølgningstid	Alder	Effektmål	Beskrivelse af astmaudredning frem til studiestart	Astma sværhedsgrad	Refraktær astma (eksacerbationer, symptomer FEV1...)	Lungefunktion < 80 %	Inhalationssteroid	2nd controller	Oralt steroid	Antal patienter (randomiserede)
Ayres 2004	Randomized, open-label, omalizumab vs. BSC	12 mdr.	12-75 år	Eksacerbationsrate FEV1 Symptom score SAE Frafald? Sygefravær?	Ingen beskrivelse, rygning > 10 pack-years ikke tilladt	Moderat-svær	>=2 årlige eksacerbationer, hvoraf 1 havde krævet akut kontakt til skadestue eller indlæggelse	Ikke nævnt median er 70-72 %	Moderat-/høj-dosis	Tilladt, men ikke et krav (77,9 %)	Tilladt (21,2 %)	312
Bardelas 2012	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	24 uger	>=12 år	FEV1 ACT SAE Frafald Sygefravær	Rygere og > 10 pack-years ikke tilladt	Moderat-svær	ACT < 19 plus ekstra krav om nat eller dagsymptomer eller FEV1 < 80 % forventet indenfor 4 uger	Ikke et krav	Minimum medium dosis	Ja	Ikke tilladt	271
Bousquet 2011	randomized, open-label, omalizumab vs. OAT ICS og OCS kan justeres løbende efter klinisk vurdering	32 uger	12-75 år	Eksacerbationsrate FEV1% ACQ SAE frafald	8 ugers run-in heraf 4 uger med medicinoptimering >10 pack-years ikke tilladt	Svær	<=1 årlig eksacerbation, GINA 2004 trin 3 eller 4 kliniske features?	40-80 %	Højdosering >=800 beclomethasone propionate	Ja	Tilladt	404
Buhl 2002a	RCT ekstensionsfase 24 uger fra Soler 2001. Extension var blindet, men øvrig astma medicin var sat fri	I alt 52 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV1 SAE	Run-in med ICS justeringer, rygning ser ikke ud til at være tilladt	Moderat	Symptomer, ikke nærmere defineret?	40-80 %	420 to 840 µg/day of beclomethasone dipropionate (BDP) or its equivalent ICS	Ikke tilladt	Ikke tilladt	483 ud af 546 indgik i ekstensionsfasen
Buhl 2002b	RCT både core-study og ekstensionsfasen fra Soler 2001. QoL data. Ekstension var blindet, men øvrig astma medicin var sat fri	I alt 52 uger	12-75 år	AQLQ	Run-in med ICS justeringer, rygning ser ikke ud til at være tilladt	Moderat	Symptomer, ikke nærmere defineret?	40-80 %	420 to 840 µg/day of beclomethasone dipropionate (BDP) or its equivalent ICS	Ikke tilladt	Ikke tilladt	483 ud af 546 indgik i ekstensionsfasen

Busse 2001	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	16 uger steroid stabil og 12 ugers reduktion	12-75 år	Eksacerbationer Astmakontrol? SAE Frafald	Run-in med ICS justeringer, rygning ser ikke ud til at være tilladt	Moderate	Symptomer, ikke nærmere defineret	40-80 %	420 to 840 µg/day of beclomethasone dipropionate (BDP) or its equivalent ICS	Ikke tilladt	Ikke tilladt	525
Busse 2013	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	24 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV1 SAE frafald	Run in, ingen detaljer	Moderat-svær måske	Symptomscore	> 80 % normal lungefunktion	Ikke beskrevet, Men dosis gns er 489-528 type ICS er ukendt	Tilladt	Ikke tilladt	328
Chanez 2010	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	16 uger	>=18 år	Eksacerbationer Astmakontrol sygefravær	Rygning >20 pack-years ikke tilladt	Svær	> 2 eksacerbationer seneste år eller 1 hospitalisering/skadedstue kontakt grundet eksacerbation, plus hyppige dag- eller natsymptomer	< 80 %	Højddosis > 1000 ug beclometasone dipropionate eller ækv.	Ja	Tilladt ca. 23 %	31
Finn 2003	Randomized double-blind, placebo-controlled trial, QoL analyser på Busse 2001	52 uger, 28 core study og 24 uger extension	12-75 år	QoL (AQLQ)	Run-in med ICS justeringer, rygning ser ikke ud til at være tilladt	Moderate	Symptomer, ikke nærmere defineret	40-80 %	420 to 840 µg/day of beclomethasone dipropionate (BDP) or its equivalent ICS	Ikke tilladt	Ikke tilladt	525
Hanania 2011	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	48 uger	12-75 år	Eksacerbationsrate TASS-symptom score AQLQ SAE frafald	rygning >10 pack-years ikke tilladt	Svær	>1 årlig eksacerbation plus ekstra krav om nat- eller dagsymptomer dokumenteret i to uger af run-in fasen	40-80 %	Højddosis >=1000 fluticasone	Ja	Tilladt	850
Holgate 2003	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	32 uger, 16 ugers add-on phase og 16 uger, ICS reduction phase	12-75 år	Eksacerbationsrate FEV1 Symptom score QoL (AQLQ) SAE Frafald	6-10 uger run-in med ICS-optimering	Moderat-svær	Ikke nævnt	Ikke nævnt mean 62,9-66,0 %	Højddosis Fluticasone >=1000	Kun LABA tilladt (43,3-49,2 %)	Patienter, der får OCs, er rapporteret i et andet manuscript?	246
Hoshino 2012	Randomized, open-label (Japan)	16 uger	20-75 år	FEV1 AQLQ	Optimering på ICS i run-in perioden	Svær, der står højddosis ICS?	Nat- og dagsymptomer	Ikke nævnt median er 65-68 %	> 440 fluticason propionat	Ja, LABA	Tilladt	30

Humbert 2005 INNOVATE	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	28 uger	12-75 år	Eksacerbationsrate FEV1 Asthma symptom score AQLQ Frafald SAE	Run in periode med justering af medicin og inhalationsteknik. Rygning nuværende eller mere end 10 pack years ikke tilladt	Svær	2 eksacerbationer indenfor seneste år eller 1 alvorlig eksacerbation med akut kontakt til skadestue eller indlæggelse	40-80 %	Højddosis >=800 beclomethasone eller > 400 fluticasone propionate	Ja, LABA	Tilladt op til 20 mg (22 %)	419 som indgår i efficacy fordi der var ændringer til protokollen
Lanier 2003	Extension fra Busse 2001, astmamedicin er sat fri	24 uger ekstension i alt 52 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV1 SAE frafald	Run-in med ICS justeringer, rygning ser ikke ud til at være tilladt	Moderat	Symptomer, ikke nærmere defineret	40-80 %	420 to 840 µg/day of beclomethasone dipropionate (BDP) or its equivalent ICS	Ikke tilladt	Ikke tilladt	460 i ekstensionsfasen
Li 2016	Randomized double-blind, placebo-controlled trial (china)	24 uger	18-75 år	FEV1% AQLQ ACQ SAE Frafald	Run-in med justering af medicin. Rygning nuværende eller mere end 10 pack years ikke tilladt	Moderat til svær	>=2 eksacerbationer plus symptomer, jf. GINA	40-80 %	Moderat-høj	Ja		616
Niven 2008	Randomized, open-label, subgruppe analyse på svær astma fra Ayres et al. 2004 ca 50% af patienterne. Dette er nok hvad vi er mere interesseret i. NB power	1 år	12-75 år	Eksacerbationer FEV1% Asthma symptom score (Wasserfall) Mini-AQLQ sygefravær	Ingen beskrivelse, rygning >10 pack-years ikke tilladt	Svær	>=2 årlige eksacerbationer, hvoraf 1 havde krævet akut kontakt til skadestue eller indlæggelse	Ikke nævnt	Højddosis >=1000 beclomatesone ækv.	Ja, LABA	Tilladt	164
Ohta 2009	Randomized double-blind, placebo-controlled trial (Asian)	16 uger	20-75 år	Eksacerbationer FEV1 Asthma symptom score SAE frafald		Moderat-svær	Symptomer Ved eksacerbation udgår man af studiet	Er nævnt som et ud af flere mulige symptomer	Højddosis?	Ja	Ikke tilladt	315

Rubin 2012	Randomised open label (Brasilien)	20 uger	>12 år	Eksacerbationer AQLQ FEV1 SAE Frafald	Ingen information	Svær	Persistent, uncontrolled, ingen yderligere info	Ingenting nævnt	højddosis > 500 fluticasone eller ækvivalent	ja	?	116
Siergiejko 2011	Subgruppe analyse af Bousquet 2011 (open label) på patienter som tager OCS: OCS-reduktion er outcome	32 uger	12-75 år	OCS-reduktion	8 ugers run-in heraf 4 uger med medicinoptimering >10 pack-years ikke tilladt	Svær	<=1 årlig eksacerbation, GINA 2004 trin 3 eller 4 kliniske features?	40-80 %	Højddosis >=800 BDP	Ja	Ja	82
Soler 2001	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	16 uger steroid stable 8 uger med reduktion og 4 uger stable	12-76 år	Eksacerbationer FEV1 Symptom score FEV1% SAE Frafald	Run-in, ingen detaljer? Rygning ser ikke ud til at være tilladt	Moderat	Symptom score	40-80 %	Højddosis 500-1200 beclomethasone propionate	Muligvis ikke tilladt? Det står i Buhl	Ikke tilladt	546
Vignola 2004	Randomized double-blind, placebo-controlled trial	28 uger	12-75 år	Eksacerbationer FEV1 Asthma symptom score (Wasserfall) AQLQ SAE frafald		Medium-svær astma og rhinitis	>=2 unscheduled medical visits for asthma during the past year or >= 3 during the past 2 years		Medium dosis > 400 budenosoide	Tilladt	Ikke tilladt	405

6.10 Bilag 10: Baselinekarakteristika, omalizumab voksne

Reference	n (total)	Køn (% female)	Etnicitet (% caucasian)	Alder	Alder (SD) / [range]	BMI mean (SD)	Moderrat astma (%)	Svært astma (%)	# exacerbations previous 12 month	Serum IgE (mean)	Pre-bronchodilator FEV1 (mean/median % pred.)	LABA or other concomitant medication, n (%)	Daily dose ICS mean	OCS, n (%) og evt. daily dose mean	Bemærkninger til baselinekarakteristika (Skæv fordeling, graden af astma, ligner de danske patienter, andre opmærksomhedspunkter)
Ayres 2004	312	70,5		38,4	12-73					167 (median)	71,4	77,9	2000,0		der måles ikke IgE serum i "best standard care alone" gruppen
Bardelas 2012	271	66,4	75,3	41,3	sd 14,8	weight				182,0	75,5	87,1			
Bousquet 2011	400	64,8		45,7	sd 12,87			1,0	2,1 (sd 1,26)	232,7	62,4	99,8	99,8	88 %, 13,1 mg/day	Demographic and background characteristics and baseline medication use were comparable between treatment groups
Buhl 2002a	483	50,5	83,1	40,5	12-76	-	77,2	22,8	-	212,2	70,2		771,7	-	
Buhl 2002b	546	51,0		40,0	12-76	-	-	59,5	-	214,5	70,0		770,5	-	the two treatment groups were well balanced in terms of demographics and baseline clinical characteristics
Busse 2001	525	59,0	89,0	39,2	12-74	-	-	-	-		68,0	-	-	-	ingen signifikant forskel
Busse 2013	333	69,0	70,5	37,0	SD 15	weight	-	-	48,8% had 1 asthma exacerbation, and 12,5% had 2 or more exacerbations		85,8	79,3	508,2	-	Patient demographics and baseline characteristics were well balanced between the treatment groups'
Chanez 2010	31	61,3	-	47,7	sd 47,4				4,4 (sd 2,15)	220,2	63,2	100	3556	22,6 %	
Finn 2003	525	59,0		39,2	12-74			99,5		179,4	68,0		569,0		
Hanania 2011	850	65,7	74,4	44,5	sd 14,1	31,8 (sd 7,6)			1,95 (sd 1,85)	176,9	64,9	83,0		17 %	Baseline demographic and clinical characteristics were well-balanced between the 2 treatment groups;

															however, there were slightly more women in the placebo group (70 % vs. 61 %)
Holgate 2004	246	60,9		40,8	12-75			100,0		266,3	64,5	46,3	1369,0		The two treatment groups were comparable at baseline in terms of patient demographic and clinical characteristics
Hoshino 2012	30	76,7		55,2	20-75			100,0		265,0	66,9	100,0	827,0	30 %	There were no significant differences between the groups in any of the studied parameters
Humbert 2005	419	66,6	78,0	43,3	12-79	weight		97,0		193,6	61,3	100,0	2330,0		With the exception of prior exacerbation history, the demographics and background characteristics of the PITT population were similar
Lanier 2003	460	58,3	-	39,1	12-74	-	-	100%	-	179,8	68,5	-	558,5	-	Overall, baseline characteristics were comparable for the two treatment groups
Li 2016	609	53,9	0,0	46,5	SD 11,9				2,2 (SD0,8)	275,4	63,3				Both treatment arms were well-balanced in demographic and baseline characteristics
Niven 2008	164	73 %		39,0	12-73			100,0			64,9	98,7		99,0	
Ohta 2009	315	55 %	0,0	49,0	20-75	61,9	4 %	96 %		254,1	73,4	51 %	1169,0	10 %	There was no significant imbalance between the groups in demographic and background characteristics (Table
Rubin 2012	116	77 %	66 %	44,5	13-72					234,0					The two groups were comparable in all aspects including baseline IgE levels. There was no significant difference between groups with respect to demographic data

Siergiejko 2011	82	66 %	100,0	45,4	12-75	74,4		100,0	3 (sd 1,7)	240,8	61,0			100 %, dosis: 13 mg/day	Patient demographic and background characteristics were similar between treatment groups
Soler 2001	546	50,9	91,2	39,5	12-76	-	78,2	21,8	-	214,4	69,9		770,6	-	The treatment groups were well balanced with respect to demographics
Vignola 2004	405	55 %		38,4	sd 14,73			90,0	2,1		78,2	39 %	871,6		Demographic characteristics were similar in both groups

6.11 Bilag 11: Studiekarakteristika, omalizumab børn

	Studiedesign	Opfølgningstid	Alder	Effekt mål	Beskrivelse af astmaudredning frem til studiestart	Astma sværhedsgrad	Refraktær astma (eksacerbationer, symptomer FEV1...)	Lungefunktion < 80 %	Inhalationssteroid	2nd controller	Oralt steroid	Antal patienter (randomiserede)	Noter
Busse 2011 US	ICATA randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial of omalizumab in 419 inner-city children, adolescents, and young adults	60 uger (heraf 12 ugers wash-in, dvs. data til ITT analysen er for 48 uger)	6–20	eksacerbationsrate Lungefunktion Astmakontrol SAE's Frafald Sygefravær	study physicians determined the appropriate asthma regimen on the basis of symptoms, percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV1), and current level of therapy, with the goal to achieve disease control. This regimen was administered for a 4-week run-in period. + education about relevant environmental allergen remediation	Mild (28-25 %) Svær (53-55 %) + at least one positive perennial allergen skin test	Patients receiving long-term therapy for disease control were also required to have symptoms of persistent asthma or evidence of uncontrolled disease as indicated by hospitalization or unscheduled urgent care in the 6 to 12 months preceding study entry. Those not receiving long-term control therapy were eligible for enrollment only if they had both persistent symptoms and uncontrolled asthma.	FEV1:FVCx100 v. baseline: 77,0 (9,9)	After run-in: mean daily increase in the budesonide-equivalent dose of an inhaled glucocorticoid of 204 µg (95 % confidence interval [CI], 161 to 247)	After run-in: mean increase in the proportion of participants receiving a long-acting beta-agonist (LABA) of 42 % (95 % CI, 37 to 47)	Tilladt ved eksacerbationer	419	
Sorkness 2013 US	Post hoc analyser fra Busse 2011	60 uger (48 uger)	6–20	Eksacerbationsrate Astmakontrol									4 mdr. efter seponering Oma: + 0,84 symptomdage Placebo: ingen ændring

													Forskel på frekvens ift. eksacerbation Hver 2. uge: OR 2,54 Hver 4. uge: Or 1,42 Subgrupper med bedre effekt
Lanier 2009 USA, Canada, Colombia, Argentina, Brasilien, Polen, Sydafrika	Those who remained inadequately controlled were then randomized 2:1 to receive omalizumab or placebo for a 52-week treatment period, consisting of a 24-week fixed-steroid phase, and a 28-week adjustable-steroid phase	24 (stable steroid) + 28 (adjustable steroid) uger	6-12	Eksacerbationsrate Astmakontrol Livskvalitet SAE's Frafald	Patients entered a 1-week screening phase, followed by an 8-week run-in phase to optimize asthma treatment and establish baseline asthma control measurements. ICS and other asthma control medications could be adjusted during the first 4 weeks of the run-in; further dose adjustments were not permitted during the last 4 weeks of the run-in	Moderat -svær (64%) + at least one positive perennial allergen skin test and/or a positive radioallergosorbent test	history of exacerbations (≥ 2 within 1 year, ≥ 3 within 2 years, or ≥ 1 severe exacerbation requiring hospitalization within 1 year before study entry). Inadequately controlled asthma despite receiving at least medium doses of ICS (200mg/d fluticasone propionate via dry powder inhaler or equivalent)	FEV1% pred. v. baseline: 86	Daglig dosis mean: 515,1 Krav om ≥ 200 μg day-1 or equivalent (Trin 3 or 4 of NHLBI guidelines)	with or without other controller medications. LABA: 87 %	- Tilladt I studieperioden blev 92 % af de klinisk signifikante exa behandlet med OCS	627	Effekt på exc. 'trend towards consistency uafhængigt af baseline FEV1 % pred. Samt LABA/non-LABA.
Kulus 2010	Subgruppe fra Lanier 09	24 (stabel steroid) +28 uger	6-12	Eksacerbationsrate Astmakontrol SAE's Frafald	Som Lanier 2009	Svær	Som Lanier 2009, dog: Inadequately controlled severe asthma despite	FEV1 v. baseline: 82,1	Daglig dosis mean: 744,0	with or without other	2,6 %	246	

		(adjustable steroid)					receiving high dose ICS (>500µg/day -1 FP or equivalent) and a LABA, with or without other controller medications		Krav om ≥ 200 µg day-1 or equivalent (Trin 3 or 4 of NHLBI guidelines)	controller medications. LABA: 100 %			
Sly 2017 Australien	double-blind, randomized, controlled 2-year pilot study	104 uger (behandling 5 mdr.)	6-15	Eksacerbationsrate Lungefunktion Frafald	-	-	history of a severe asthma exacerbation in the previous winter	FEV1 Z score, mean: -1,06 (omalizumab), -1,17 (placebo)	Dosis, mean: 705 (Omalizumab) 1088 (placebo)	-	-	27	Underpowered (skulle have været 42 i hver gruppe)
Teach 2015ab USA	PROSE 3-arm, randomized, double-blind, double placebo-controlled, multicenter clinical trial. Compare (1) omalizumab with placebo and (2) omalizumab with a boost in ICS	17 til 21 uger	6-17	Eksacerbationsrate Lungefunktion Astmakontrol SAE's Frafald	4- to 9-month run-in phase during which guidelines-based care was delivered to achieve asthma control.	Moderat-svær + positive perennial allergen skin test	asthma diagnosis or symptoms for more than 1 year, 1 or more asthma exacerbations (requiring systemic corticosteroids) or hospitalization within the prior 19 months.	FEV1/FVCx100 v. baseline: 77,8 (9,49)	Mindst 200 µg fluticasone subgrupper med hhv. over og under 500ug fluticasone	By using a predefined EPR3-based treatment algorithm, clinicians determined each participant's controller regimen	-	478	

6.12 Bilag 12: Baselinekarakteristika, omalizumab børn

Reference	n (total)	Køn (% female)	Atnicitet (% caucasian)	Alder	Alder (SD) / [range]	BMI mean (SD)	Moderat astma (%)	Svær astma (%)	# exacerbations previous 12 month	Serum IgE (mean)	Pre-bronchodilator FEV1 (mean/median % pred.)	LABA or other concomitant medication, n (%)	Daily dose ICS mean	OCS, n (%) og evt daily dose mean	Bemærkninger til baseline karakteristika (<i>Skæv fordeling, graden af astma, ligner de danske patienter, andre opmærksomhedspunkter?</i>)
Busse 2011	419	42,0	3 (other or mixed race. 60 % black, 47 % hispanic)	10,9	SD 3,5	(krav om vægt fra 20-150 kg)	19,0	54,0	-	-	Oma: 92,9±18,7 Placebo:92,2±17,6	Oma: 115 (55) Placebo: 111 (53)	-	-	The baseline characteristics of the two study groups were similar. Kun en lille andel kaukasere, ca. en fjerdedel af forældrene har ikke færdiggjort high school, op mod en tredjedel af forældrene er arbejdsløse, og husstandens indkomst er <\$15.000 (ca. kr. 100.000) for ca. halvdelen.
Sorkness 2013	419	42,0	3 (other or mixed race. 60 % black, 47 % hispanic)	10,9	SD 3,5	(krav om vægt fra 20-150 kg)	19,0	54,0	-	-	Oma: 92,9±18,7 Placebo:92,2±17,6	Oma: 115 (55) Placebo: 111 (53)	-	-	Post hoc analyse af Busse 2011 – baseline derfor identisk med Busse 2011
Lanier 2009	627 (safety population)	32,3	60,0	8,6	SD 1,7	-	35,0	64,0	2,6	469,7	86,4	87 %	515.1	1,3 %	Patient demographic and baseline clinical characteristics were well balanced between treatment groups
Kulus* 2010	246	34,5	59,6	9,0	SD 1,73	-	-	100,0	2,8	440	82,1	100 %	744,0	2,6%	Baseline demographic and clinical characteristics were generally well balanced between both treatment groups, although children in the omalizumab group were slightly older
Sly 2017	27	50		11,5	SD 3,0				2,25	423,7	FEV1 Z score, mean: -1.06 (omalizumab), -1.17 (placebo)		897		no important differences between groups.
Teach 2015	513 (randomiseret) 478 MITT	36,6		10,2	SD 2,93					-	90,1				Omalizumab vs. a)placebo og b)ICS boost. Data her er alle populationer samlet.

*Subgroup analysis was conducted using data collected from Lanier 2009

6.13 Bilag 13: Studiekarakteristika, anti-IL-5-studier

Studiekarakteristika for anti-IL-5-trials inkluderet i analyser

	Studiedesign	Dosis regime	Opfølgningstid	Alder	Effekt mål	Beskrivelse af astmaudredning frem til studiestart	Eosinofil inflammation	Tidligere eksacerbationer	Inhalationssteroid	2nd controller	Oralt steroid	Antal patienter (randomiserede)
Mepolizumab												
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 FEV1 ACQ-6 AQLQ SAE Frafald	2 ugers "run-in"/screening, der er ikke beskrevet egentlig udredning. Kendt dårlig adhærens eksklusionskriterium	i det foregående år: Sputum: $\geq 3\%$ eller FENO: ≥ 50 ppb eller Blod: ≥ 300 celler/ μ L	≥ 2	højdosering	Skal benytte 2nd controller	Tilladt, men ikke et krav	621
Ortega 2014 (MENSA)	Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial	2 aktive arme, 100 mg s.c., 75 mg i.v. placebo i.v. og placebo s.c.	32 uger	Over 12 år	Eksacerbationsrate FEV1 ACQ-5 SGRQ SAE Frafald	Der er ikke beskrevet egentlig udredning. Kendt dårlig adhærens eksklusionskriterium	Blod: ≥ 150 celler/ μ L ved screening eller ≥ 300 celler/ μ L i det foregående år	≥ 2	højdosering	Skal benytte 2nd controller	Tilladt, men ikke et krav	576
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 FEV1 ACQ-5 SGRQ SAE Frafald	OCS-dosis er optimeret i en run-in fase. Der er ikke beskrevet egentlig udredning og optimering af øvrig medicin	Blod: ≥ 150 celler/ μ L ved screening eller ≥ 300 celler/ μ L i det foregående år	Nej	højdosering	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	SGRQ FEV1 ACQ-5 Eksacerbationsrate SAE Frafald	Der er ikke beskrevet egentlig udredning. Kendt dårlig adhærens eksklusionskriterium	Blod: ≥ 150 celler/ μ L ved screening eller ≥ 300 celler/ μ L i det foregående år	≥ 2	højdosering	Skal benytte 2nd controller	Tilladt, men ikke et krav	556
Reslizumab												
Bjermer 2016	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	2 aktive arme i.v. 3 mg/kg, 0,3 mg/kg, placebo	16 uger	12-75 år	FEV1 ACQ-7 AQLQ SAE Frafald	Adhærens er screenet ved interview, og inhalationsteknik er demonstreret	Blod: ≥ 400 celler/ μ L i foregående år	nej	medium dosering	Tilladt, men ikke et krav	Ikke tilladt	315

Castro 2011	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	3 mg/kg i.v., placebo	15 uger	18-75 år	FEV1 ACQ-7 SAE Frafald	inhalationsteknik demonstreret	Sputum eosinofili på mindst 3 %	nej	højdos	Skal benytte 2nd controller	Ikke tilladt	106
Castro 2015a og b	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	3 mg/kg i.v., placebo	52 uger	12-75 år	Eksacerbationsrate FEV1 16 uger ACQ-7 AQLQ SAE Frafald	ikke beskrevet	Blod: ≥ 400 celler/ μ L ved screening	≥ 1	medium dosis	Tilladt, men ikke et krav	Tilladt, men maksimalt 10 mg prednisolon ækvivalent dagligt	489 + 464
Corren 2016	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	3 mg/kg i.v., placebo	16 uger	18-65 år	FEV1 ACQ-7 SAE Frafald	ikke beskrevet	Intet krav	nej	medium dosis	Tilladt, men ikke et krav	Ikke tilladt	496

Studiedesign

Bel 2014 er et glukokortikoidreduktionsstudie, hvor OCS nedtrappes, mens øvrig astmabehandling fastholdes. I de øvrige inkluderede studier fastholdes underliggende astma behandling, herunder OCS, igennem studiet. Fagudvalget vurderer, at Bel 2014 er velegnet til vurdering af effekten af anti-IL-5 behandling på OCS reduktion, men at studiet ikke kan inkluderes i metaanalyser af øvrige effektmål grundet den variable OCS-behandling. Data fra Bel 2014 studiet beskrives derfor narrativt under hvert effektmål.

Opfølgningstid

Studiernes varighed ligger mellem 15 og 52 uger. Fagudvalget vurderer, at 4 måneders opfølgning er for kort i forhold til vurdering af eksacerbationsrate, idet den årlige eksacerbationsrate er 2-3 for en gennemsnitlig patient. Resultater fra studier med kort opfølgning kan inkluderes for effektmål, der ikke omhandler eksacerbationsraten, f.eks. lungefunktion og livskvalitet.

Behandlingsintensitet svarende til svær astma

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

Mepolizumab: Alle studier har behandlingsintensitet svarende til svær astma. Inklusionskriterium er højdos 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.

Reslizumab: Patienterne i Castro 2011 har behandlingsintensitet svarende til svær astma. De øvrige studier har behandlingsintensitet svarende til moderat til svær astma. I Castro 2011 er inklusionskriterium højdosis ICS og brug af en 2nd controller obligatorisk, dosis er ikke angivet. De øvrige studier (Bjermer 2016, Castro 2015a og b og Corren 2016) har som inklusionskriterium minimum en moderat dosis ICS. Den gennemsnitlige daglige ICS-dosis er opgivet som 756-856 µg fluticasone propionate ækvivalente på tværs af studier. Brug af 2nd controller er tilladt, men det er ikke et inklusionskriterium. Castro 2015a og b angiver, at 82-87 % af patienterne tager LABA ved studiestart. I Corren 2016 tager 77-82 % af patienterne LABA. I Bjermer 2016 er det 75-80 %, der tager LABA ved studiestart. OCS er et eksklusionskriterium hos Bjermer 2016, Castro 2011 og Corren 2016. I Castro 2015a og b er OCS tilladt, dog maksimalt 10 mg prednisolon ækvivalent dagligt, og 12-19 % af patienterne tager daglig OCS med en gennemsnitlig dosis på 7-8 mg prednisolon ækvivalent. Corren 2016 ekskluderer som det eneste studie patienter, der har fået systemisk kortikosteroidbehandling for eksacerbationer under studiet.

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 omhandlende mepolizumab og reslizumab ikke gjort tydeligt og grundigt rede for, hvorvidt der er foretaget systematisk udredning af patienterne forud for inklusion.

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.

Reslizumab: Alle studier ekskluderer nuværende rygere. Castro 2011 og Bjermer 2016 henviser til, at patienter er blevet trænet i korrekt inhalationsteknik.

Graden af astmakontrol - eksacerbationer og ACQ

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.

Reslizumab: Castro 2015a og b kræver minimum 1 eksacerbation i det foregående år, og gennemsnittet er på 1,9-2,1. I Bjermer 2016 og Corren 2016 er angivet den andel af patienter, der har oplevet en eksacerbation i det foregående år, og dette ligger hos Corren på 28-42 % og hos Bjermer på lige over 50 %. Castro 2011 har ikke angivet omfanget af tidligere eksacerbationer. ACQ: Alle studier har som inklusionskriterium $ACQ > 1.5$. Forskellige udgaver af ACQ er brugt.

Eosinofili

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.

Reslizumab: Bjermer 2016 har som inklusionskriterium ≥ 400 celler per mikroliter i blodet det foregående år. Castro 2015a og b har som inklusionskriterium ≥ 400 celler per mikroliter i blodet i screeningsperioden. Castro 2011 har som inklusionskriterium sputum eosinofili $\geq 3\%$. Corren har intet krav for eosinofili.

Øvrig baselinekarakteristik

Den gennemsnitlige alder for patienterne i studierne er mellem 44 og 50 år. Castro 2011 og Corren 2016 inkluderer kun voksne patienter. Øvrige studier har inkluderet børn ned til 12 år. I de fleste studier er lidt over halvdelen af patienterne kvinder. Langt hovedparten er kaukasiere. Patienterne har i gennemsnit haft astma i 17-26 år. Deres gennemsnitlige BMI er mellem 27 og 30. Præ-bronkodilator FEV1 er i gennemsnit på 1,7-2,3 L. Livskvaliteten er i gennemsnit mellem 4,1-4,4 målt på AQLQ og mellem 44-50 målt på St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Ingen studier angiver sygefravær i baselinekarakteristika. Alle studier var sponsoreret af lægemiddelvirksomheder.

Interventioner

Reslizumab: alle: i.v. administration vægtbaseret hver 4. uge, dosis 3 mg/kg.

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.

Komparatorer

I alle studierne benyttes placebo som komparator. Patienterne fortsætter med den nuværende behandling på nær i Bel 2014, 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 reslizumabstudierne, Bjermer 2016, Castro 2015a og b og Corren 2016, ikke får den definerede standardbehandling, da inklusionskriteriet i disse studier er moderat dosis ICS med mulighed for 2nd controller.

6.14 Bilag 14: Baselinekarakteristika, anti-IL-5-studier

Baselinekarakteristika for anti-IL-5-trials inkluderet i analyser

Studie	Female %	Etnicitet kaukasisk %	Alder gennemsnit, år	BMI, gennemsnit kg/m ²	Tid siden astma-diagnose år	Antal eksacerbationer indenfor seneste år, gennemsnit	Astma-kontrol, gennemsnit	Livs-kvalitet, gennemsnit	Præbronko-dilator FEV1, gennemsnit L	LABA og andre 2nd controllers	Daily dose ICS fluticasone propionate ækvivalente	% som får OCS, daglig dosis gennemsnit prednisolon ækvivalent	Syge-fravær per år
mepolizumab													
Pavord 2012 (DREAM)	63-68 %	90-91 %	46,4-50,2	28,3-28,4	17,9-19	3,7	ACQ-6 2,2-2,5	AQLQ 4,1-4,2	1,81-1,9	LABA: 93-97 % Inklusionskriterium	ikke angivet	29-30 % 10 mg	ikke angivet
Ortega 2014 (MENZA)	55-60 %	77-79 %	49-51	27,6-28	19,5-20,5	3,5-3,8	ACQ-5 2,12-2,28	SGQR 44,4-47,9	1,73-1,86	Ikke angivet Inklusionskriterium	ikke angivet	23-27 % 12-15,1 mg	ikke angivet
Chupp 2017 (MUSCA)	54-64 %	ikke angivet	49,8-52,1	27,9-28,5	19,5-19,6	2,7-2,9	ACQ-5 2,2	SGRQ 46,3-47,4	1,7-1,8	LABA: 99 -> 99 % Inklusionskriterium	ikke angivet	23-24 % 12,6-13,4 mg	ikke angivet
Bel 2014 (SIRIUS)	45-64 %	92-97 %	50	27,8-29,5	17,4-20,1	2,9-3,3	ACQ-5 2-2,0	SGRQ 45-50	1,9-2	ikke angivet inklusionskriterium	ikke angivet	Inklusionskriterium Ved screening: 12,5-15 mg Efter optimering: 10,0-12,5 mg	ikke angivet
reslizumab													
Bjermer 2016	58-59 %	81-85 %	44,2-43	27,4-27,7	20,4-20,7	Andel, der har haft en eksacerbation i de foregående 12 måneder 54-57 %	ACQ 2,471-2,59	AQLQ 4,175-4,374	2,192-2,222	LABA: 75-80 %	756,7-813,5	Eksklusionskriterium	ikke angivet
Castro 2011	29-34 %	ikke angivet	44,9-45,8	ikke angivet	23,3-26,1	ikke angivet	ACQ 2,5-2,8	ikke angivet	2,1-2,3	LABA: 94-96 % Leukotriene antagonists: 17-32,1 % Cromolyn sodium: 1,9 %	ikke angivet	Eksklusionskriterium	ikke angivet
Castro 2015ab	58-65 %	71-75 %	48-49	27,0-28,0	18,2-19,7	1,9-2,1	ACQ-7 2,57-2,76	AQLQ 4,16-4,35	1,89-2,13	LABA: 82-87 %	756,9-856,0	12-19 %	ikke angivet
Corren 2016	55-66 %	65-73 %	45,1-44,9	31,6-32,3	25,8-26,2	Andel, der har haft en eksacerbation i de foregående 12 måneder 28-42 %	ACQ-7 2,558-2,564	ikke angivet	2,11-2,180	LABA: 77-82 %	615,7-627,8	Eksklusionskriterium	ikke angivet

6.15 Bilag 15: Sammenligning af de kliniske farmakologiske aspekter for mepolizumab og reslizumab

Introduktion

Sammenligningen tager udgangspunkt i EMAs offentlige gennemgang (EPAR) af de to lægemidler ved godkendelsen af disse i Europa. Der er desuden inkluderet litteratur fundet ved fokuseret søgning på pubmed. Slutteligt er der brugt oplysninger fra faktadatabasen Micromedex, der samler klinisk farmakologisk information om lægemidler. Disse oplysninger stammer primært fra produktresumeer.

Der er kun taget stilling til lægemidlernes farmakodynamik og farmakokinetik. Der er ikke taget stilling til posologi, administration i specielle populationer eller bivirkningsprofiler.

Terapeutisk indikation

De terapeutiske indikationer er kopieret direkte fra præparaternes produktresumeer:

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adult patients (see section 5.1).

CINQAERO is indicated as add-on therapy in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment (see section 5.1).

Aktive substans

Mepolizumab er et IgG₁ kappa monoklonalt antistof bestående af to heavy og to light chains, henholdsvis 449 aminosyrer og 220 aminosyrer, bundet sammen af en enkelt kovalent disulfidbinding. De to heavy chains er bundet sammen af to disulfidbindinger, der resulterer i et typisk igG-molekyle. Den totale estimerede molekylvægt er 149 KDa [1].

Reslizumab er et IgG₄ kappa monoklonalt antistof bestående af to heavy og to light chains, bundet sammen af 4 disulfidbindinger mellem kæderne og 12 disulfidbindinger i kæderne. Reslizumab har en totalestimeret (teoretisk) molekylvægt på 146 KDa [2].

Farmakokinetik

Absorption

Baseret på kinetikstudier brugt til godkendelse af de to lægemidler ses at både mepolizumab og reslizumab udviser første ordens kinetik. Den absolutte biotilgængelighed for mepolizumab er 64-75 % (SC) og 81 % (IM) sammenlignet med IV infusion (100 %) [1]. Blandt patienter med moderat til svær astma ses en komplet absorption af s.c.-administrationen efter 18 dage. Estimeret tid til maksimal koncentration (t_{max}) for mepolizumab blandt patienter med moderat til svær astma var 6-8 dage [1]. For reslizumab er t_{max} estimeret til 15 minutter, hvilket er forventeligt, da administrationsmåden er IV. For s.c.-administration af reslizumab er t_{max} estimeret til 4 dage [3].

Målt på reduktionen af blodeosinofile er det initiale respons for begge lægemidlers vedkommende estimeret til 3 dage [4,5].

Distribution

Reslizumabs fordelingsvolumen er estimeret til omkring 5 L, hvilket svarer til mepolizumabs på 3,2 L. Dette indikerer en minimal distribution to ekstravaskulært væv. Dette er forventet, hvad angår monoclonale antistoffer [1,2,4,5].

Biotransformation

Ligesom andre monoclonale antistoffer bliver mepolizumab og reslizumab biotransformeret af proteolytiske enzymer til mindre peptier og aminosyrer i hele kroppen [6,7]. Det vurderes, at der ikke er forskel på biotransformationen af de to lægemidler [6,7].

Elimination

Halveringstiden for reslizumab er 24 dage sammenlignet med mepolizumabs halveringstid på 18-28 dage, uafhængigt af administrationsmåde. Total body clearance er estimeret til 7 ml/time = 0,17 L/døgn for reslizumab og 0,28 L/døgn for mepolizumab. Dette er med til at forklare forskellen i halveringstid for de to lægemidler [4-7].

Farmakodynamik

Både reslizumab og mepolizumab er IL-5-hæmmere, som neutraliserer IL-5 ved at binde til epitoper på IL-5R α -bindingsdomænet.

Mepolizumab er et IgG1 κ -antistof, mens reslizumab er et IgG4 κ -antistof, hvilket betyder, at de binder på forskellige steder på IL-5-antistoffet (Figur 1). Ifølge forfatterne til et review fra 2012 er dog uvist, om dette har betydning rent klinisk [9]. De to lægemidlers farmakologiske egenskaber beskrives som ens ifølge et andet review fra 2017 [10].

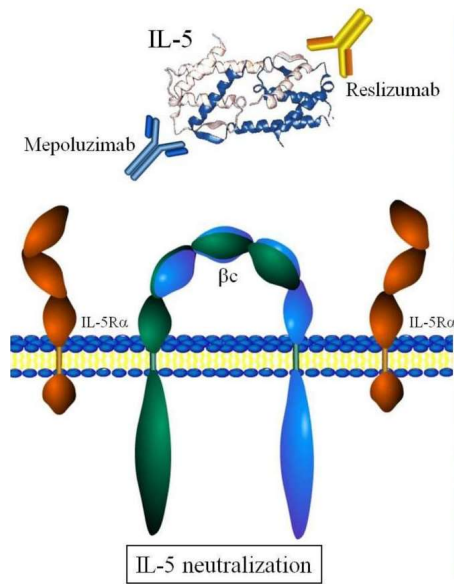
Bindingsaffinitet og inhibition

Et enkelt sammenlignende in vitro-studie af celler deriveret fra den humane erythroleukæmiske cellelinje TF-1 (poster præsentation) viser en stærkere bindingsaffinitet (K_d – den koncentration der skal til for, at 50 % af receptorerne er okkuperede) for reslizumab sammenlignet med mepolizumab (12 gange højere, $K_{d\text{reslizumab}}$ 05 pM versus $K_{d\text{mepolizumab}}$ 1,28 nM). Der blev også testet for inhibition af celleproliferation (IC_{50} s – den halve maksimale inhibitionskoncentration), som viste, at reslizumab var 3,1 gange mere potent (91,1 (+/- 0,2) pM versus 286,5 (+/- 28,5) pM) [8]. I en gennemgang af litteraturen for bindingsaffinitet beskrives det, at mepolizumab og reslizumab binder til IL-5 med samme bindingsaffinitet (4,2 pM og 20 pM) [9].

I et review fra 2017 angives dissociationskonstanten på 100 pM for mepolizumab og 81 pM for reslizumab [70]. Begge antistoffer har en picomolær aktivitet i hæmningen af IL-5-aktivitet i cellemodeller, og det angives, at "*Efficacy differences observed in clinical trials between mepolizumab and reslizumab are probably not a result of their pharmacologic properties, which are similar. Both have a high affinity to IL-5, with a dissociation constant of 100 pM for mepolizumab and 81 pM for reslizumab*" [10].

Konklusion

Ud fra ovenstående gennemgang af produktresuméer, offentlige godkendelsesdokumenter samt fokuserede søgninger i faktadatabaser samt litteraturdatabaser vurderes det, at mepolizumab og reslizumabs farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber er sammenlignelige.



Figur 1 - Targets for mepolizumab og reslizumab. Fra reference [9].

Referencer til bilag 15

1. EMA. Mepolizumab - EPAR Public Assessment Report [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf.
2. EMA. Reslizumab - EPAR Public Assessment Report [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003912/WC500212252.pdf.
3. FDA. Reslizumab -Clinical Pharmacology Review [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM499688.pdf>.
4. Micromedex. Mepolizumab Drug Result Page - MICROMEDEX® [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.proxy1-bib.sdu.dk:2048/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>.
5. Micromedex. Reslizumab Drug Result Page - MICROMEDEX® [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: http://www.micromedexsolutions.com.proxy1-bib.sdu.dk:2048/micromedex2/librarian/CS/A681FC/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/23EA13/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=reslizumab&UserSearchTerm=reslizumab&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#.
6. EMA. Mepolizumab - Summary of Product Characteristics [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf.
7. EMA. Reslizumab - Summary of Product Characteristics [Internet]. [cited 2017 Sep 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf.
8. Liddament M, Doyle A, Clarke A, Mabon D, Laine D, Estephan T. P155 Higher binding affinity and in-vitro potency of reslizumab for interleukin-5 compared with mepolizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:S68.
9. Amini-Vaughan ZJ, Martinez-Moczygemba M, Huston DP. Therapeutic Strategies for Harnessing Human Eosinophils in Allergic Inflammation, Hypereosinophilic Disorders, and Cancer. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:402–12.
10. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther* 2017;169:57–77.