

# Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af svær astma

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	27. juni 2019
Ikrafttrædelsesdato	27. juni 2019
Dokumentnummer	52074
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 27. juni 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser.....	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling.....	6
4.2	Dupilumab .....	6
4.2.1	Administration og dosering .....	7
4.3	Prævalens.....	7
5	Kliniske spørgsmål .....	8
5.1	<i>Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter &gt; 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili?</i> .....	8
5.2	<i>Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab sammenlignet med omalizumab ved behandling af patienter &gt; 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved allergi og samtidig eosinofili eller karakteriseret ved allergi og samtidig forhøjet FeNO?</i> .....	9
5.3	<i>Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab sammenlignet med placebo ved behandling af patienter &gt; 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili og uden samtidig allergi?</i> .....	9
5.4	Valg af effektmål.....	10
5.4.1	Kritiske effektmål .....	12
5.4.2	Vigtige effektmål .....	13
6	Litteratursøgning.....	14
7	Databehandling og analyse .....	14
8	Referencer.....	16
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	17
10	Versionslog.....	18
11	Bilag 1: Søgestrengene .....	19

## 1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Dupixent
Generisk navn	Dupilumab
Firma	Sanofi Genzyme
ATC-kode	D11AH05
Virkningsmekanisme	<p>Dupilumab er et monoklonalt antistof rettet mod interleukin 4 receptor underenhed alfa (IL-4R<math>\alpha</math>). Denne underenhed deles af IL-4 og IL-13 receptorkomplekser, og derfor hæmmer dupilumab signaleringen fra både IL-4 og IL-13. IL-4 er den centrale mediator af naive T-cellers differentiering til Type 2 cytokin-producerende effektorceller, eosinofil trafficking, B-celle-aktivering og underliggende øgning af IgE-produktion. IL-13 medierer ydermere remoduleringen af luftvejene ved bægercellehyperplasi, transformation af bronkiale fibroblaster til myofibroblaster, kollagen deposition og proliferation af glatte muskelceller i luftvejene. IL-13 medierer også glat muskelkontraktion samt bronkoepitelial production af FeNO.</p>
Administration/dosis	<p>Initial dosis på 400 mg (fordelt på to 200 mg subkutane injektioner), herefter 200 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.</p> <p>Patienter som er i vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider eller til patienter, som samtidig lider af moderat til svær atopisk eksem: initial dosis på 600 mg (fordelt på to 300 mg subkutane injektioner), herefter 300 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.</p> <p><i>An initial dose of 400 mg (two 200 mg injections), followed by 200 mg given every other week administered as subcutaneous injection.</i></p> <p><i>For patients with severe asthma and who are on oral corticosteroids or for patients with severe asthma and co-morbid moderate-to-severe atopic dermatitis, an initial dose of 600 mg (two 300 mg injections), followed by 300 mg every other week administered as subcutaneous injection.</i></p>
Forventet EMA-indikation	<p>Voksne, unge og børn &gt; 12 år som tillægsbehandling til svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet blod eosinofile celler og/eller forhøjet FeNO, som er utilstrækkeligt kontrolleret med højdosis ICS og en anden medicinsk vedligeholdelsesbehandling.</p> <p><i>Adults and adolescents 12 years and older as add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation characterised by raised blood eosinophils and/or raised FeNO, who are inadequately controlled with high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment.</i></p>

## 2 Forkortelser

ACQ:	<i>Asthma Control Questionnaire</i> (astmakontrolspørgeskema)
ACT:	Asthma Control Test
AQLQ:	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (astmalivskvalitetsspørgeskema)
ATS:	American Thoracic Society
CI:	Konfidensinterval
DLS:	Dansk Lungemedicinsk Selskab
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
ERC:	<i>European Respiratory Society</i>
FeNO:	Fractional exhaled nitric oxide (fraction af udåndet nitrogenoxid)
FEV1:	<i>Forced Expiratory Volume</i> (forceret ekspirationsvolumen) på 1 sekund
GINA:	<i>Global Initiative of Asthma</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
ICS:	Inhaleret kortikosteroid
IL4:	Interleukin 4
IL5:	Interleukin 5
IL13:	Interleukin 13
LABA:	Long-acting beta2-agonist
LTRA:	Leukotrinreceptor antagonist
MD:	<i>Mean Difference</i> (gennemsnitlig forskel)
NO:	Nitrogenoxid
OCS:	Oral kortikosteroid
PICO:	Population, Intervention, <i>Comparator</i> (sammenligning) og <i>Outcome</i> (effekt mål)
RR:	Relativ risiko
SABA:	Short-acting beta2-agonist
SAE's:	<i>Serious adverse events</i> (alvorlige uønskede hændelser)
SD:	Standardafvigelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i> (standardiseret gennemsnitlig forskel)

### 3 Formål

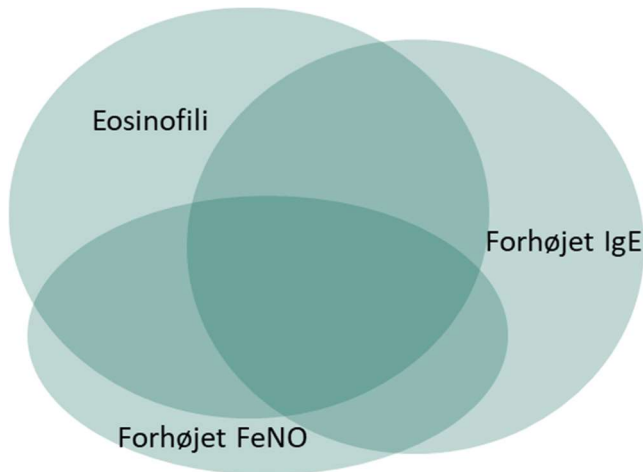
Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af dupilumab som mulig standardbehandling af patienter med svær astma. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende dupilumab modtaget den 28. marts 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af dupilumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem dupilumab og de anførte komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

### 4 Baggrund

**Astma** er en heterogen sygdom, som oftest skyldes kronisk inflammation i luftvejene, der medfører hyperreaktive luftveje med tendens til sammentrækning. De typiske symptomer på astma er hoste, åndenød og pibende vejrtrækning samt tendens til lungeinfektioner. Symptomerne kan optræde spontant eller være forårsaget af udløsende faktorer som fysisk anstrengelse, luftvejsirritanter (f.eks. tobak) eller luftbårne allergener (f.eks. pollen, dyrehår eller husstøvmider). **Sværhedsgraden** af astma bestemmes retrospektivt på baggrund af den behandlingsintensitet, som kræves for at opnå tilfredsstillende sygdomskontrol. **Graden af sygdomskontrol** vurderes ud fra hyppigheden af dagsymptomer, natsymptomer, begrænsning i aktivitet, og behov for anfaldsmedicin, mens den fremtidige risiko for kontroltab og eksacerbationer vurderes ud fra bl.a. lungefunktion og evt. tidligere eksacerbationer [1]. Behandlingen justeres ud fra sygdomskontrol. ”Manglende kontrol af astma”, ”ukontrolleret astma” eller ”dårligt kontrolleret astma” er synonyme og beskriver alene symptomgennembrud på den aktuelle behandling og siger i sig selv intet om den underliggende astmasværhedsgrad. I dag vurderes det, at 7-11 % af den danske population har astma [2]. Prævalensen af **svær astma** er estimeret til at udgøre 5-15 % af alle patienter med astma [3].

Ca. 50 % af patienter med svær astma har **type 2-inflammation**, der er karakteriseret ved cytokinerne IL-4, IL-5 og IL-13, der udløst af allergener produceres af det adaptive immunsystem. Type 2-inflammation kan også initieres af virus, bakterier og irritanter, der stimulerer det innate immunsystem via produktion af IL-25, IL-33, og thymic stromal lymfopoitin (TSLP), hvoraf der er biologiske lægemidler på vej til blokade af de to sidstnævnte (anti-IL-33 og anti-TSLP). Type 2-inflammation er ofte karakteriseret ved forhøjet blodeosinofile celler (**eosinofil astma**) og/eller forhøjet nitrogenoxid i udåndingsluften (FeNO) (**astma med forhøjet FeNO**) og/eller allergi (**allergisk astma**) med IgE-sensibilisering for allergener påvist ved direkte måling af forhøjet specifikt IgE i blodet eller ved hudprøvetest med standardiserede allergenekstrakter [4]. Nogle patienter med svær astma med type 2 inflammation er alene karakteriseret ved forhøjede blodeosinofile celler, forhøjet FeNO eller allergi, men nogle patienter har flere eller alle tre karakteristika (se nedenstående figur 1), der kan gøre valg af biologisk lægemiddel vanskeligt; dvs. anti-IL5, anti-IgE eller anti-IL4R. Ydermere kan op til 50 % af børn, unge og yngre voksne (der har haft astmadebut i barndommen) med svær allergisk astma også have samtidig svær atopisk dermatitis.



**Figur 1: Figur over udvalgte fænotyper indenfor svær astma.**

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

#### 4.1 Nuværende behandling

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) definerer svær astma i overensstemmelse med ERS (European Respiratory Society)/ATS' (American Thoracic Society) guidelines [3,5]: astma som gennem minimum det sidste år har krævet behandling med høj dosis inhalationssteroid samt en eller flere tillægsbehandlinger (2nd controller (typisk langtidsvirkende beta2-agonist, LABA), og/eller som har krævet peroralt steroid i  $\geq 50$  % af tiden) for at forebygge, at astmaen bliver ukontrolleret eller trods denne behandling forbliver ukontrolleret. Systematisk udredning af mulig svær astma er afgørende for at sikre diagnosen, og at den manglende sygdomskontrol ikke skyldes forkert diagnose, manglende adhærens med den ordinerede behandling, behandlelige komorbiditeter eller undgåelige triggers [3].

Der vil dog være en mindre andel af patienter, som ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol trods ovenstående tiltag. Til patienter med svær eosinofil astma er en yderligere behandlingsmulighed tillægsterapi med mepolizumab, reslizumab eller benralizumab, som er antistoffer rettet mod interleukin 5 (IL-5) eller IL-5-receptoren (IL-5R). Mepolizumab er af EMA godkendt til voksne og børn over 6 år [6]. Reslizumab og benralizumab er godkendt til voksne [7,8]. IL-5 er et cytokin, som spiller en central rolle i produktion, modning og overlevelse af eosinofile granulocytter, og binding af antistofferne til IL-5 eller IL-5R medfører dermed en reduktion i antallet af eosinofile granulocytter, resulterende i bedre sygdomskontrol.

Til voksne patienter og børn over 6 år med svær allergisk astma, som har en positiv hudprøvetest eller in vitro-reaktivitet for et helårs luftbåret allergen, er en behandlingsmulighed desuden tillægsterapi med anti-IgE-behandling i form af omalizumab. Omalizumab er et antistof rettet mod IgE, som hindrer binding af IgE til immunsystemets celler, hvorved allergiske reaktioner reduceres [9].

#### 4.2 Dupilumab

Dupilumab er et monoklonalt antistof rettet mod interleukin 4-receptor underenhed alfa (IL-4R $\alpha$ ). Denne underenhed deles af IL-4- og IL-13-receptorkomplekser, og derfor hæmmer dupilumab signaleringen fra både IL-4 og IL-13. IL-4 er den centrale mediator af naïve T-cellers differentiering til Type 2-cytokin-producerende effektorceller, eosinofil trafficking, B-celle-aktivering og underliggende øgning af IgE-produktion. IL-13 medierer ydermere remoduleringen af luftvejene ved bægercellehyperplasi, transformation af bronkiale fibroblaster til myofibroblaster, kollagen deposition og proliferation af glatte muskelceller i luftvejene. IL-13 medierer også glat muskelkontraktion samt epithelial produktion af FeNO. Dupilumabs

virkningsmekanisme er således upstream i signaleringskaskaden for omalizumabs og anti-IL5-lægemidlernes virkningsmekanismer. Dupilumab hæmmer således type 2-inflammation mere bredt.

Dupilumab er indiceret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling til voksne og unge fra 12 år og derover med svær astma med type 2-inflammation, karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet FeNO, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med høj dosis inhalationskortikosteroid plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

På baggrund af dupilumabs indikation og virkningsmekanisme kan dupilumabs anvendelse spænde over flere patientpopulationer, hvor der på nuværende tidspunkt er forskellige medicinske alternativer. Fagudvalget vurderer, at der er tale om 3 nedenstående populationer:

- 1) Patienter med svær eosinofil astma hvor dupilumab er et medicinsk alternativ til anti-IL5-lægemidler (mepolizumab, reslizumab, benralizumab).
- 2) Patienter med svær allergisk astma som samtidig har eosinofili og/eller forhøjet FeNO, hvor dupilumab er et medicinsk alternativ til omalizumab.
- 3) Patienter med svær astma, og som er karakteriseret ved forhøjet FeNO uden samtidig eosinofili eller allergi, hvor dupilumab vil være det eneste biologiske lægemiddel.

#### 4.2.1 Administration og dosering

Dupilumab administreres med forfyldt injektionssprøjte og kan administreres som hjemmebehandling. Dupilumab anvendes som langtidsbehandling til svær astma.

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

Til patienter med svær astma som er i vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider eller til patienter med svær astma, som samtidig lider af moderat til svær atopisk eksem:

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

#### 4.3 Prævalens

Fagudvalget estimerer følgende prævalens og incidens:

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

De fleste patienter under 18 år behandles med omalizumab (ca. 90 %), resten med mepolizumab. Hvis disse patienter skulle behandles med dupilumab, ville ca. 50 % skulle have 200 mg og 50 % have 300 mg pga. samtidig atopisk dermatitis, mens daglig OCS vedligeholdelsesbehandling meget sjældent anvendes.

I den voksne patientpopulation behandles ca. 80 % med anti-IL5-lægemidler (heraf 80 % mepolizumab) og 15 % med omalizumab. De resterende 5 % opfylder ikke indikationen for hverken anti-IL-5-lægemidler eller omalizumab, men kunne opfylde indikationen for dupilumab. Hvis de voksne patienter skulle behandles med dupilumab, ville ca. 10-20 % opfylde kriterierne for dosering med 300 mg grundet daglig OCS vedligeholdelsesbehandling.



## 5 Kliniske spørgsmål

Nedenfor beskrives de kliniske spørgsmål, som danner grundlag for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af dupilumab til behandling af svær astma karakteriseret ved type 2-inflammation. Der er valgt flere komparatorer, da dupilumabs indikation og virkningsmekanisme omfatter flere alternativer.

Mepolizumab er valgt som eneste komparator fra gruppen af ligestillede anti-IL5-lægemidler, da dette lægemiddel er 1. valg i lægemiddelrekommandationen, samt at evidensen for dette lægemiddel er baseret på studier, hvor populationen bedst relaterer sig til danske forhold.

Da dupilumab er en tillægsbehandling til svær astma, vil der være en underliggende behandling, som kaldes ”standardbehandling”. Ved betegnelsen ”standardbehandling” menes i relation til svær astma: høj dosis inhalationssteroid samt en anden forebyggende behandling (langtidsvirkende beta2-agonist, leukotrien antagonist, langtidsvirkende antikolinergikum eller theofyllin eller fast behandling med peroralt steroid). Standardbehandlingen ønskes ikke undersøgt som intervention eller som komparator af Medicinrådet. Delkomponenter af en standardbehandling kan dog i visse tilfælde være et effektmål, f.eks. hvis formålet er at reducere forbruget af øvrige typer medicin som f.eks. OCS.

### 5.1 *Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili?*

#### *Population*

Patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili. Eosinofili defineres som i Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma og er: blodeosinofile  $\geq 150$  celler pr. mikroliter observeret indenfor den seneste måned eller blodeosinofile  $\geq 300$  celler pr. mikroliter observeret indenfor det seneste år, eller ved sputumeosinofili  $\geq 3$  % målt indenfor seneste år.

#### *Intervention*

Dupilumab i initial dosis på 400 mg (fordelt på to 200 mg subkutane injektioner), herefter 200 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.

Patienter som er i vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider eller til patienter, som samtidig lider af moderat til svær atopisk eksem:

Dupilumab i en initial dosis på 600 mg (fordelt på to 300 mg subkutane injektioner), herefter 300 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.

#### *Komparator*

Mepolizumab (100 mg) subkutan injektion hver 4. uge i tillæg til standardbehandling. Data fra studier som anvender mepolizumab i 75 mg intravenøs dosis kan anvendes som komparator, da denne dosis anses som ækvivalent til 100 mg subkutan dosering.

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

*Population*

Patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved allergi og samtidig eosinofili eller karakteriseret ved allergi og samtidig forhøjet FeNO.

- Eosinofili defineres som i Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma og er: blod eosinofile  $\geq 150$  celler pr. mikroliter observeret indenfor den seneste måned eller blod eosinofile  $\geq 300$  celler pr. mikroliter observeret indenfor det seneste år eller ved sputum eosinofili  $\geq 3$  % målt indenfor seneste år.
- Allergi defineres som i Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma og er: 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.
- Forhøjet FeNO defineres som FeNO  $\geq 25$  ppb observeret inden for seneste måned.

*Intervention*

Dupilumab i initial dosis på 400 mg (fordelt på to 200 mg subkutane injektioner), herefter 200 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.

Patienter som er i vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider eller til patienter, som samtidig lider af moderat til svær atopisk eksem:

Dupilumab i en initial dosis på 600 mg (fordelt på to 300 mg subkutane injektioner), herefter 300 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.

*Komparator*

Omalizumab (dosis og doseringshyppighed afhænger af indholdet af IgE i blodet og af legemsvægten) subkutan injektion hver 2. eller 4. uge i tillæg til standardbehandling.

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

*Population*

Patienter > 12 år med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet FeNO, uden samtidig eosinofili og uden samtidig allergi.

- Eosinofili defineres som i Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma og er: blodeosinofile  $\geq 150$  celler pr. mikroliter observeret indenfor den seneste måned eller blodeosinofile  $\geq 300$  celler pr. mikroliter observeret indenfor det seneste år eller ved sputum eosinofili  $\geq 3$  % målt indenfor seneste år.
- Allergi defineres som i Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma og er: 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.
- Forhøjet FeNO defineres som FeNO  $\geq 25$  ppb observeret inden for seneste måned.

### *Intervention*

Dupilumab i initial dosis på 400 mg (fordelt på to 200 mg subkutane injektioner), herefter 200 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.

Patienter som er i vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider eller til patienter, som samtidig lider af moderat til svær atopisk eksem:

Dupilumab i en initial dosis på 600 mg (fordelt på to 300 mg subkutane injektioner), herefter 300 mg subkutan injektion hver anden uge i tillæg til standardbehandling.

### *Komparator*

Placebo i tillæg til standardbehandling.

## 5.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmålene og deres mindste klinisk relevante forskel er uændret i forhold til tidligere behandlinger af biologiske lægemidler til svær astma. Fagudvalget finder det vigtigt, at lægemidlerne vurderes på lige vilkår, medmindre særlige ting gør sig gældende. I dette tilfælde er der ikke fundet anledning til at lave ændringer i forhold til tidligere.

**Table 1. Overview of selected effect goals.** For each effect goal, the importance is indicated. For critical and important effect goals, the minimum clinically relevant difference (statistically significant and possibly adjusted) and placement in the three categories ("mortality", "quality of life, serious symptoms and side effects" and "non-serious symptoms and side effects").

Effekt mål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante Forskel (MKFR)	Justeret MKRF
Eksacerbationsrate	Kritisk	Alvorlige symptomer	Gennemsnitlig reduktion i årlige antal eksacerbationer	Minimum reduceret med 1 årlig eksacerbation	Minimum reduceret med 0,5 årlig eksacerbation
			Andel af patienter som opnår 0 årlige eksacerbationer	10 procentpoint	5 procentpoint
Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid	Kritisk	Alvorlige symptomer	Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis (vedligeholdelsesbehandling)	20 % (dog minimum 2,5 mg prednisolon ækvivalent)	10 % (dog minimum 1,25 mg prednisolon ækvivalent)
			Andel af patienter som bliver helt fri for vedligeholdelsesbehandling med peroral kortikosteroid	5 procentpoint	2,5 procentpoint
			Andel af patienter som opnår $\geq 50\%$ reduktion af peroral kortikosteroid	10 procentpoint	5 procentpoint
Lungefunktion FEV <sub>1</sub>	Vigtig	Alvorlige symptomer	Gennemsnitlig ændring i lungefunktion	200 ml for voksne	100 ml for voksne
			Andelen af patienter der opnår en forbedring på 200 ml (voksne)	15 procentpoint	7,5 procentpoint
Astmakontrol	Vigtig	Alvorlige symptomer	Gennemsnitlig ændring i astmakontrol. I prioriteret rækkefølge ønskes data fra: <ul style="list-style-type: none"> <li>ACQ (Asthma Control Questionnaire)</li> <li>Andre lignende spørgeskemaer</li> </ul>	ACQ: 0,5	ACQ: 2,5
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i livskvalitet. I prioriteret rækkefølge ønskes data fra: <ul style="list-style-type: none"> <li>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)</li> <li>Øvrige skemaer</li> </ul>	AQLQ: 0,5	AQLQ: 2,5
Serious adverse events (SAE's)	Vigtig	Alvorlige bivirkninger	Den samlede forekomst (antal) af SAE's	5 procentpoint for den samlede forekomst af SAE's	2,5 procentpoint for den samlede forekomst af SAEs
			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	-

Frafald af patienter i studier	Vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som er frafaldet ved studiets afslutning (forskel mellem ”intention to treat”-populationen og afsluttede patienter)	10 procentpoint	5 procentpoint
Sygefravær	Vigtigt	Ikke- alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitligt antal sygedage pr. år – dage hvor pt. ikke kan gå i skole eller på arbejde	5 dage pr. år	2,5 dage pr. år

For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Opfølgningstiden for eksacerbationsraten skal være på minimum et år.

#### 5.4.1 Kritiske effektmål

**Eksacerbationsrate:** Eksacerbationer er akutte astmaforværringer, der medfører stort ubehag for patienten og er en potentielt livstruende tilstand. En eksacerbation defineres som en ikkeplanlagt astmarelateret kontakt med læge, som fører til indlæggelse eller minimum 3 dages oral kortikosteroidbehandling. For børn defineres det som enhver form for akut astmarelateret kontakt med læge, som medfører en intervention. En reduktion i antallet af eksacerbationer betragtes derfor som et kritisk effektmål for vurderingen af et præparat til behandling af svær astma. Der findes ikke et anerkendt mål for den mindste klinisk relevante forskel i eksacerbationsrate [10]. Den mindste klinisk relevante forskel i absolutte tal skal dog være en forskel på minimum 1 årlig eksacerbation i gennemsnit mellem grupperne.

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

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

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

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

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

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

#### 5.4.2 Vigtige effektmål

En nedsat **lungfunktion** målt ved FEV<sub>1</sub> er associeret med øget risiko for eksacerbationer og nedsat livskvalitet. At bevare en normal lungfunktion er et af målene for astmabehandling. Lungfunktion er et af flere mål for astmakontrol og betragtes i denne protokol som et vigtigt effektmål for vurderingen af et præparat til behandling af svær astma. Den mindste klinisk relevante forskel i lungfunktionstest er ikke klarlagt inden for astma. For FEV<sub>1</sub> er det i litteraturen beskrevet at ligge mellem 100-230 ml for voksne [11,12]. Samtidig definerer man en ændring på 200 ml i FEV<sub>1</sub> som en positiv bronchodilator reversibility-test for voksne. Data ønskes opgjort på to måder: 1) Den gennemsnitlige forskel i ændringen af lungfunktion mellem intervention og komparator med mindste klinisk relevante forskel på 200 ml for voksne. 2) Andelen af patienter der opnår en ændring på den mindste klinisk relevante forskel på 200 ml for voksne. Her anses 15 procentpoints forskel mellem grupperne for at være klinisk relevant.

**Astmakontrol** er målet for behandlingen, og behandlingen optrappes, hvis astmakontrollen ikke er tilstrækkelig på det pågældende behandlingstrin. Daglige symptomer er en del af astmakontrolspørgeskemaer og kan give et indtryk af, hvor generet den enkelte patient er i sin dagligdag. Flere forskellige spørgeskemaer bruges til vurdering af astmakontrol. Astma Control Questionnaire (ACQ) er det mest brugte i den internationale litteratur, og der ønskes derfor primært data fra dette. Astma Control Test (ACT) er også et anvendt redskab, og data herfra vil blive anvendt, i tilfælde hvor ACQ-data ikke er til rådighed. Data fra øvrige astmakontrolspørgeskemaer medtages, hvis ACQ eller ACT ikke er anvendt. Mindste klinisk relevante forskelle er defineret i de enkelte måleredskaber og er 0,5 for ACQ [1]. Der ønskes data på den gennemsnitlige forskel i ændringen af astmakontrol mellem intervention og komparator.

**Livskvalitet** måles inden for astma med det såkaldte Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). I praksis er dette det mest brugte mål for livskvalitet i relation til astma, og derfor foretrækkes data herfra frem for data fra generiske spørgeskemaer om livskvalitet (f.eks. EQ5D). Data fra øvrige livskvalitetsspørgeskemaer medtages, hvis AQLQ ikke er anvendt. Den mindste kliniske forskel er defineret i redskabet og er 0,5 [13]. Der ønskes data på den gennemsnitlige forskel i ændringen af livskvalitet mellem intervention og komparator.

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

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

**Sygefravær** er et vigtigt og patientrelevant mål. Fagudvalget vurderer, at det at kunne passe sin skole/sit arbejde er af stor psykologisk og økonomisk betydning for den enkelte patient. Sygefraværet berøres delvist i spørgeskemaer for livskvalitet og astmakontrol, men da dette specifikke element anses for at være af specielt

stor vigtighed, vurderes det som et separat effektmål. En forskel mellem grupperne på 5 dage anses for at være klinisk relevant, og det ønskes opgjort i antal sygefraværdsdage per år.

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor dupilumab er sammenlignet direkte med komparatorerne.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af dupilumab med alle komparatorer.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til sammenligninger af dupilumab med mepolizumab og omalizumab og placebo i de nævnte patientpopulationer. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af dupilumabs effekt og efter primærstudier af effekten af mepolizumab og omalizumab. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

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

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

### *Inklusions- og eksklusionskriterier*

Kun randomiserede studier ønskes medtaget. Studier, som ikke rapporterer på svær astma, ekskluderes. Studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes. For studier på mepolizumab godtages data på subkutan 100 mg og intravenøs 75 mg, da disse anses for ækvivalente doser. For dupilumab ønskes data for indikationen. For effektmålet 'Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid' ønskes data for dosis på 300 mg. For øvrige effektmål ønskes data for dosis på 200 mg. For omalizumab ønskes kun data for den indicerede dosis.

## 7 Databehandling og analyse

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

Baseline- og studiekaraktistika ønskes i samme format som medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma bilag 13 og 14 [14].

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i

udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette. Oplysning om, hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål, skal fremgå.

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans. Såfremt metaanalyser og/ eller sammenlignende indirekte analyser vil være relevante, ønskes en vurdering af, om studierne er homogene nok til at sammenlignes.

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

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

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



## 8 Referencer

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [internet]. Global Initiative for Asthma; 2017. Tilgængelig fra: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: Diagnostik hos voksne [internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2008 [citeret 3. marts 2017]. s. 5. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/40-astma-diagnostik/file.html>
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma [internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2016 [citeret 3. marts 2017]. s. 4. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/226-akut-svaer-astma.html>
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients - Diagnosis and Management V2.0 April 2019 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
5. 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.
6. EMA - European Medicines Agency. Mepolizumab - Produktresumé [internet]. London: EMA - European Medicines Agency; 2018. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_da.pdf)
7. EMA. Benralizumab - Produktresumé [internet]. EMA - European Medicines Agency; 2019. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_da.pdf)
8. EMA. Reslizumab - Produktresumé [internet]. EMA - European Medicines Agency; 2019. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_da.pdf)
9. EMA. Omalizumab - Produktresumé [internet]. EMA - European Medicines Agency; 2019. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_da.pdf)
10. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal Clinically Important Differences in Pharmacological Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):250–5.
11. Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kerckmar CM, Kraft M, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S65-87.
12. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J*. 1999;14:23–7.
13. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE, L'Archeveque J, Cote J, et al. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(1):81–7.
14. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10306/behandlingsvejledning-svaer-astma-12.pdf>

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende svær astma

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	xx.xx.2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag 1: Søgestreng

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Asthma[mh] OR asthma*[tiab]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH term, og som fritekst i titel og abstract
2	SAR231893[nm] OR dupilumab[tiab] OR REGN668[tiab] OR REGN-668[tiab] OR SAR-231893[tiab] OR SAR23189[tiab] OR dupixent*[tiab]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator.
3	mepolizumab[nm] OR SB-240563[tiab] OR SB240563[tiab] OR nucala*[tiab]	De søges som Supplementary Concept/Substance, MeSH
4	Omalizumab[mh] OR omalizumab[tiab] OR xolair*[tiab]	termer, og som fritekst i titel og abstract
5	#2 OR #3 OR #4	
6	<b>#1 AND #5</b>	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
7	Animals[mh] NOT Humans [mh]	Eksklusion af (indekserede)
8	#6 NOT #7	dyreforsøg
9	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	Afgrænsning til randomiserede, kontrollerede forsøg. <b>Linje 10 = endeligt resultat, hvis I ikke ønsker afgrænsning på publikationstyper.</b>
10	#8 AND #9	
11	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Afgrænsning: eksklusion af (indekserede) bestemte publikationstyper (valgfrit)
12	<b>#10 NOT #11</b>	<b>Linje 12 = endeligt resultat</b>

### Feltkoder:

**mh** = MeSH Term

**nm** = Supplementary Concept/Substance

**tiab** = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

**pt** = publication type

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	
#1	asthma:kw OR asthma*:ti,ab	Søgeord for indikationen. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
#2	(SAR231893 OR dupilumab or REGN668 OR "REGN 668" OR dupixent*):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra Medline og Embase
#3	(mepolizumab OR "SB 240563" OR SB240563 OR nucala*):ti,ab,kw	
#4	(omalizumab OR olizumab OR xolair* OR "hu 901" OR HU901):ti,ab,kw	
#5	#2 OR #3 OR #4	
#6	#1 and #5	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
#7	conference abstract:pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov.
#8	review:pt	
#9	NCT*:au	
#10	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	
#12	#6 NOT #11	Ekskludering af poster, der kommer fra Pubmed. <b>Endeligt resultat = linje #14</b>
#13	pubmed:an	
#14	#12 NOT #13 in Trials	

**Feltkoder:**

**ti:** title

**ab:** abstract

**kw:** keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

**pt =** publication type