

PROTOKOL FOR MEDICINRÅDETS KLINISKE VURDERING AF BIOLOGISKE LÆGEMIDLER TIL SVÆR ASTMA



Version 1.0

Sekretariatets arbejdsgruppe: Ehm Andersson
Galijatovic, Heidi Møller Johnsen, Anne
Kirkebjerg Due, Ole Nørgaard, Anette Pultera
Nielsen

Fagudvalgets sammensætning: se bilag 1

Indhold

1	Baggrund.....	2
1.1	Astma patogenese og prævalens	2
1.2	Diagnose	2
1.3	Sværhedsgrad og sygdomskontrol	2
1.4	Immunologiske subtyper	4
2	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvilke voksne patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?	6
3.2	Hvilke pædiatriske patientgrupper med svær, allergisk astma bør tilbydes behandling med omalizumab?	6
3.3	Hvilke voksne patientgrupper med svær, eosinofil astma bør tilbydes anti-IL-5-behandling?.....	6
3.4	Er der en klinisk relevant forskel mellem reslizumab og mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?.....	7
3.5	Valg af effektmål.....	7
4	Øvrige forhold.....	11
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	11
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer	11
5.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	11
5.3	Udvælgelse af litteratur.....	11
6	Kvalitetsvurdering.....	12
7	Databehandling og analyse	12
8	Referencer	13

1 Baggrund

1.1 Astma patogenese 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 [1]. Astma debuterer ofte i barndom eller ungdom, men kan debutere i alle aldre. Debut før puberteten er associeret med en større sandsynlighed for, at astmaen har en allergisk komponent. Både arvelige og miljømæssige faktorer er af betydning for udvikling af astma [1]. Astma er hyppigst en selvstændig sygdom, men kan optræde som element i systemsygdomme.

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

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. Der er mange differentialdiagnoser, hvor hyppigheden varierer med patientens alder og symptombillede [1,4]. Når astmadiagnosen stilles, skal omfanget og betydningen af eventuelle komorbiditeter og triggers (f.eks. allergi, røg, irriteranter) 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 [5]. Behandlingen justeres ud fra sygdomskontrol. "Manglende kontrol af astma", "ukontrolleret astma" eller "dårligt kontrolleret astma" er synonyme og beskriver alene symptomgennembrud på den aktuelle behandling og siger i sig selv intet om den underliggende astmasværhedsgrad. En patient kan således godt have mild, ukontrolleret astma.

Tabel 1: Vurdering af astmakontrol hos voksne og børn ned til 6 år

	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?			

Tabel oversat fra Global Initiative for Asthma 2017 report [5].

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

Tabel 2. Behandlingstrin ved astma.

	<i>Trin 1</i>	<i>Trin 2</i>	<i>Trin 3</i>	<i>Trin 4</i>	<i>Trin 5</i> <i>(Specialistopgave)</i>
<i>Foretrukne forebyggende medicin</i>		Overvej lav dosis ICS	Lav dosis ICS/LABA**	Medium/høj dosis ICS/LABA	Tillæg: Tiotropium*†, anti-IgE, anti-IL5*
<i>Andre muligheder for forebyggende medicin</i>	Overvej lav dosis ICS	LTRA Lav dosis langsomt absorberbart teofyllin*	Medium/høj dosis ICS Lav dosis ICS+LTRA (eller + langsomt absorberbart teofyllin*)	Tillæg: Tiotropium*† Høj dosis ICS+LTRA (eller + langsomt absorberbart teofyllin*)	Tillæg lav dosis OCS
<i>Anfaldsmedicin</i>	SABA		SABA pn eller lav dosis ICS/formoterol ^{††}		

Oversat fra Global Initiative for Asthma 2017 report [5]

ICS: inhaleret corticosteroid, LABA: Long-acting beta2-agonist, LTRA: Leukotrinreceptor antagonist, OCS: Oral corticosteroid, SABA: Short-acting beta2-agonist

*: Ikke for børn under 12 år

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

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

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

†: Tiotropium som RespiMat er en tillægsbehandling for patienter med en historie med exacerbationer, ikke indiceret til børn under 12 år

Tabel 3. Høj dosis ICS (daglig dosis) adapteret fra GINA 2017 report. [5]

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 [2,4]: astma som gennem minimum det sidste år har krævet behandling med høj dosis inhalationssteroid (ICS, se tabel 3 for ækvivalente doser) samt en eller flere tillægsbehandlinger (2nd controller (typisk langtidsvirkende beta2-agonist, LABA) og/eller som har krævet peroralt 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 [2].

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

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

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) [1]. 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 er en undertype af astma, som helt eller delvist kan tilskrives IgE-sensibilisering for allergen, typisk et luftbåret allergen som pollen, dyrehår, husstøvmider eller skimmelsvamp. Sensibilisering kan påvises ved direkte måling af specifikt IgE eller ved hudprøvetest med standardiserede allergen-ekstrakter. Behandlingsmuligheder til allergisk astma er allergenspecifik immunterapi med standardiserede allergen-ekstrakter (i Danmark: birk, græs, husstøvmide, kat og hund) [6]. Allergenspecifik immunterapi forudsætter, at astmaen er velkontrolleret, da ukontrolleret astma er forbundet med øget risiko for akutte bivirkninger. For husstøvmider kan der desuden behandles med sublingual specifik immunterapi (SLIT), selvom astmaen kun er delvis kontrolleret (men ikke ved ukontrolleret eller svær astma eller FEV1 < 70 % af forventet værdi) [5,6]. Til patienter med allergisk, svær, refraktær astma, som har en positiv hudprøvetest eller in vitro-reaktivitet for et helårsluftbåret 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 [7].

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 (dvs. 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 [4]. Til svær, refraktær, eosinofil astma er en yderligere behandlingsmulighed tillægsterapi med mepolizumab (Nucala) eller reslizumab (Cinqaero), som begge er antistoffer rettet mod interleukin 5 (IL-5) [5]. IL-5 er et cytokin, som spiller en central rolle i produktion, modning og overlevelse af eosinofile granulocytter, og binding af antistofferne til IL-5 medfører dermed en reduktion i antallet af eosinofile granulocytter, resulterende i bedre sygdomskontrol.

2 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.

De to lægemidler, 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 helårsluftbåret allergen. Omalizumab er desuden godkendt til behandling af kronisk spontan nældefeber (urticaria).

3 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

Da de tre biologiske lægemidler alle er tillægsbehandlinger til svær refraktær astma, vil der for alle patientgrupper 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 beta-2-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 behandling kan dog i visse tilfælde være et effektmål, f.eks. hvis formålet er at reducere forbruget af øvrige typer medicin. I den efterfølgende evidensanalyse vil det blive vurderet af fagudvalget, om den underliggende standardbehandling og patientkarakteristika er forskellig mellem studierne og i de randomiserede grupper, samt hvilken betydning dette eventuelt måtte have for fortolkningen.

Der findes ikke en generel definition for svær, refraktær astma, og derfor vil der fremadrettet i denne protokol benyttes udtrykket "svær astma" om den patientpopulation, der undersøges. I behandlingsvejledningen vil kriterier for opstart på de forskellige behandlinger blive beskrevet.

3.1 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

Tabel 4 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og måleenhed.

3.2 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).

Effektmål

Tabel 4 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og måleenhed.

3.3 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).

Effektmål

Tabel 4 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og måleenhed.

3.4 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 3.3.

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 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og måleenhed.

3.5 Valg af effektmål

Valg af de kliniske effektmål og dertilhørende vigtighed og mindste kliniske relevante forskelle er truffet på baggrund af fagudvalgets vurdering af relevans for sygdommen og behandlingen for patienter med svær astma. Effektmål og dertilhørende klinisk relevante forskelle er vejledende. Den effekt, man vil undersøge, er forskellen i opnået effekt mellem interventionen og komparatoren. For spørgsmål 3.1, 3.2 og 3.3 vil det være forskellen i effekt mellem lægemidlet og placebo. For spørgsmål 3.4 vil det være effekten af de to anti-IL5-lægemidler, der sammenlignes med hinanden. Effektmål og dertilhørende klinisk relevante forskelle er ens for alle spørgsmål uafhængigt af, om komparatoren er placebo eller et andet lægemiddel; dog hvor det er beskrevet, er der forskel mellem børn og voksne.

Kritiske effektmål

Mortalitet anses altid for at være et kritisk effektmål, om end ikke for at være 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 bivirkninger (SAEs). Det vil derfor ikke optræde som et særskilt effektmål i vurderingen af de tre lægemidler.

Eksacerbationsrate: Eksacerbationer er akutte astmaforværringer, der medfører stort ubehag for patienten og er en potentielt livstruende tilstand. En eksacerbation defineres som en ikkeplanlagt astmarelateret kontakt med læge, som fører til indlæggelse eller oral kortikosteroidbehandling. For børn defineres det som

enhver form for akut astmarelateret kontakt med læge, som medfører en intervention. En reduktion i antallet af eksacerbationer betragtes derfor som et kritisk effektmål for vurderingen af et præparat til behandling af svær astma. Der findes ikke et anerkendt mål for den mindste klinisk relevante forskel i eksacerbationsrate [8]. Fagudvalget har i konsensus defineret en forskel mellem grupperne på 25 % i reduktionen af det gennemsnitlige antal årlige eksacerbationer som værende klinisk relevant. Den mindste kliniske relevante forskel i absolutte tal skal dog være en forskel på minimum 0,5 årlig eksacerbation i gennemsnit mellem grupperne.

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

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

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

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

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

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

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

Vigtige effektmål

En nedsat **lungefunktion** målt ved FEV₁ er associeret med øget risiko for eksacerbationer og nedsat livskvalitet. At bevare en normal lungefunktion er et af målene for astmabehandling. Lungefunktion er et af flere mål for astmakontrol og betragtes i denne protokol som et vigtigt effektmål for vurderingen af et præparat til behandling af svær astma. Den mindste kliniske relevante forskel i lungefunktionstest er ikke klarlagt inden for astma. For FEV₁ er det i litteraturen beskrevet at ligge mellem 100-230 ml for voksne [9,10]. Samtidig definerer man en ændring på 200 ml i FEV₁ som en positiv bronchodilator reversibility-test for voksne. For børn er en positiv værdi i samme test en ændring i FEV₁ på 12 % [5]. På baggrund af dette

sættes den mindste kliniske relevante forskel til at være 200 ml for voksne og 12 % for børn. Data ønskes opgjort på to måder: 1) Den gennemsnitlige forskel i ændringen af lungefunktion mellem intervention og komparator med mindste kliniske relevante forskel på 200 ml for voksne og 12 % for børn. 2) Andelen af patienter der opnår en ændring på den mindste kliniske relevante forskel på 200 ml for voksne og 12 % for børn. Her anses 15 procentpoints forskel mellem grupperne for at være klinisk relevant.

Astmakontrol er målet for behandlingen, og behandlingen optrappes, hvis astmakontrollen ikke er tilstrækkelig på det pågældende behandlingstrin. Daglige symptomer er en del af astmakontrolspørgeskemaer og kan give et indtryk af, hvor generet den enkelte patient er i sin dagligdag. Flere forskellige spørgeskemaer bruges til vurdering af astmakontrol. Astma Control Questionnaire 5 (ACQ5) er det mest brugte i den internationale litteratur, og der ønskes derfor primært data fra dette. Astma Control Test (ACT) er også et anvendt redskab, og data herfra vil blive anvendt, i tilfælde hvor ACQ5-data ikke er til rådighed. Data fra øvrige astmakontrolspørgeskemaer medtages, hvis ACQ5 eller ACT ikke er anvendt. Mindste kliniske relevante forskelle er defineret i de enkelte måleredskaber og er 0.5 for ACQ [5]. For ACT er kliniske relevante forskel 3 point [5]. Der ønskes data på den gennemsnitlige forskel i ændringen af astmakontrol mellem intervention og komparator.

Livskvalitet måles inden for astma med det såkaldte Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). I praksis er dette det mest brugte mål for livskvalitet i relation til astma, og derfor foretrækkes data herfra frem for data fra generiske spørgeskemaer om livskvalitet (f.eks. EQ5D). Den mindste kliniske forskel er defineret i redskabet og er 0.5 [11]. Der ønskes data på den gennemsnitlige forskel i ændringen af livskvalitet mellem intervention og komparator.

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

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

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

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

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

Tabel 4: Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel og den ønskede måleenhed. For alle effektmål vurderes forskellen i opnået effekt mellem intervention og komparator

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 steroid	2. 5 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"> • Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) • Øvrige skemaer 	AQLQ: 0,5
Serious adverse events (SAEs)	Vigtig	Den samlede forekomst (antal) af SAEs	5 procentpoint for den samlede forekomst af SAEs.
		Specifikke undertyper af SAEs, herunder anafylaktisk shock, vurderes, ift. om det præsenterer sig ensartet mellem grupperne	Der angives ikke en klinisk relevant forskel for forekomsten af specifikke SAEs (se afsnit 3.5)
Frafald af patienter i studier	Vigtigt	% 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		

4 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift, og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Fagudvalget tager stilling til dosis, herunder hvorvidt fast dosis af de biologiske lægemidler er klinisk hensigtsmæssig. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den søgte litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil anbefalingerne i større grad være baseret på fagudvalgets vurdering af god klinisk praksis.

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området.

5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der søges efter kliniske retningslinjer på engelsk og nordiske sprog. Der søges på astma i kombination med omalizumab, mepolizumab og reslizumab. Der søges i:

- National Guidelines Clearinghouse
- Guidelines International Network
- NICE
- Cochrane library HTA

5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

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

Sygdommen afgrænses til det overordnede *asthma* og ikke f.eks. *severe asthma*, da denne betegnelse ikke anvendes konsistent i den internationale litteratur. Stoffernes generiske navne *omalizumab*, *mepolizumab* og *reslizumab* inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne: *Xolair*, *Nucala* og *Cinqair*. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Søgning efter patientpræferencer og -værdier udføres ved anvendelse af et valideret søgefilter.

5.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst

én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser hernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes.

6 Kvalitetsvurdering

Udvalgte guidelines vurderes af to uafhængige personer på deres kvalitet vha. AGREE II. To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes.

8 Referencer

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: Diagnostik hos voksne [Internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2008 [cited 2017 Mar 3]. p. 5. Available from: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/40-astma-diagnostik/file.html>
2. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma [Internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2016 [cited 2017 Mar 3]. p. 4. Available from: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/226-akut-svaer-astma.html>
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Akut Astma [Internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2013 [cited 2017 May 8]. p. 2. Available from: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/33-akut-astma.html>
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet L-P, Brightling C, Chanaz P, Dahlen S-E, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Feb 1;43(2):343–73.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2017. p. 159. Available from: <http://www.ginasthma.org>
6. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: behandling [Internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2013 [cited 2017 Mar 3]. p. 13. Available from: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/39-astma-behandling/file.html>
7. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Omalizumab (anti-IgE)(Xolair) behandling [Internet]. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2015 [cited 2017 Mar 6]. p. 2. Available from: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/66-omalizumab/file.html>
8. 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 Feb;189(3):250–5.
9. Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kercksmar CM, Kraft M, Liu MC, O'Connor GT, Peters SP, Sorkness R, Togias A. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3 Suppl):S65–87.
10. 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.
11. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE, L'Archeveque J, Cote J, Bedard G, Boucher S, Champagne F, Tessier G, Contandriopoulos A-P, Juniper EF, Guyatt GH. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol.* 1994 Jan;47(1):81–7.