

# Bilag til direkte indplacering af depemokimab i Medicinrådets evidens- gennemgang vedrørende lægemidler til svær astma

*Vers. 1.0*



# Bilagsoversigt

1. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. direkte indplacering af depemokimab
2. Ansøgers endelige ansøgning vedr. direkte indplacering af depemokimab



## Konkurrencesituationen

Exdensur bliver klinisk ligestillet med de øvrige lægemidler til indikationen i forbindelse med den direkte indplacering.

Tabel 2 viser lægemiddeludgifter for 2 års behandling af en gennemsnitspatient, som vejer 80 kg med Exdensur og de lægemidler, som på nuværende tidspunkt indgår i lægemiddelrekommandationen for svær eosinofil atsmia.

Tabel 2: Lægemiddeludgifter pr. gennemsnitspatient som vejer 80 kg ved to års behandling

Lægemiddel	Styrke (pakning)	Dosering*	Pris pr pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddel udgift for 2 år. (SAIP, DKK)
Exdensur (depemokimab)	100 mg (1 stk.)	100 mg hver 6. måned, s.c.	████████	████████
Nucala (mepolizumab)	100 mg (1 stk.)	100 mg hver 4. uge, s.c.	████████	████████
Fasenra (benralizumab)	30 mg (1 stk.)	30 mg hver 4. uge for de første 3 doser, dernæst hver 8. uge, s.c.	████████	████████
Dupixent (dupilumab)	200 mg (2 stk.)	Initial dosis på 400 mg, s.c. og herefter 200 mg hver 2. uge, s.c.	████████	████████
Dupixent (dupilumab)	300 mg (2 stk.)	**Initial dosis på 600 mg s.c. og herefter 300 mg hver 2. uge, s.c.	████████	████████
Cinqaero (reslizumab)	100 mg, (10 mg/ml x 10 ml) 25 mg (10 mg/ml x 2,5 ml)	***Hætteglasbaseret dosering ud fra vægtklasser (se produktresumé), hver 4. uge, i.v. 225 mg pr. dosis	████████ ████████	████████
Tezspire (tezepelumab)	210 mg (1 stk.)	210 mg hver 4. uge, s.c.	████████	████████

\*Kilde: Medicinrådets klinisk sammenligningsgrundlag og udkast til behandlingsvejledning 24. juni 2026

\*\* 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.

\*\*\* 26 x 225 mg pr. år

## Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering (behandling af ansøgning er opdelt i ungdom 12-17 år og voksne fra 18 år)	<a href="#">Link til status (ungdom 12-17 år)</a> <a href="#">Link til status (voksne fra 18 år)</a>
Sverige	Ikke ansøgt	
England	Ikke ansøgt	

## Opsummering

Leverandøren kan ikke tilbyde en lavere pris på nuværende tidspunkt, men Amgros vurderer at konkurrencen i det kommende udbud kan føre til en yderligere prisnedsættelse.



# Ansøgning om vurdering af Depemokimab ved at opdatere eksisterende behandlingsvejledning og lægemiddelrekommendation for biologiske lægemidler til svær astma



# Kontakt information

Kontakt information	
<b>Navn</b>	<b>Nikoline Vestergaard</b>
Titel	Market Access & Tender Manager
Telefonnummer	+45 2469 9127
E-mail	nikoline.x.vestergaarddich@gsk.com
<b>Navn</b>	<b>Charlotte Tredal</b>
Titel	Medical Advisor
Telefonnummer	+45 6130 8213
E-mail	charlotte.x.tredal@gsk.com



# Indholdsfortegnelse

<b>Kontakt information</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabeller og Figurer</b> .....	<b>4</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Oplysninger om lægemidlet</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Oversigtstabel</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Patient population, intervention og komparator</b> .....	<b>9</b>
3.1 Sygdommen, patientpopulationen, nuværende behandlingsmuligheder og valg af komparator .....	9
3.2 Interventionen .....	10
3.2.1 Interventionen i relation til dansk klinisk praksis .....	11
<b>4. Overblik over litteratur</b> .....	<b>11</b>
<b>5. Klinisk spørgsmål 1</b> .....	<b>17</b>
5.1 Effekten af Depemokimab sammenlignet med Mepolizumab for patienter med svær eosinofil astma .....	17
5.1.1 Relevante studier .....	17
5.1.2 Sammenlignelighed af studier .....	19
5.1.3 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier og med danske patienter, der er egnede til behandling .....	19
5.2 Komparativ analyse af effekt og sikkerhed .....	26
5.2.1 Effekt og sikkerhed: SWIFT-1 .....	26
5.2.2 Effekt og sikkerhed: SWIFT-2 .....	28
5.2.3 Effekt og sikkerhed: MENSA .....	30
5.2.4 Effekt og sikkerhed: MUSCA .....	31
5.2.5 Forskellen i definitioner af endepunkter mellem studierne .....	33
5.2.6 Syntesemetode .....	33
5.2.7 Resultater fra den komparative analyse .....	34
<b>6. Referencer</b> .....	<b>39</b>
<b>Appendix A. Studiekarakteristika</b> .....	<b>40</b>
<b>Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie</b> .....	<b>56</b>
<b>Appendix C. Komparativ analyse af effekt</b> .....	<b>72</b>



<b>Appendix D. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering</b> .....	<b>76</b>
D.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator.....	76
D.1.2 Søgestrategier.....	78
D.1.3 Systematisk udvælgelse af studier.....	88
D.1.4 Kvalitetsvurdering.....	94
D.1.5 Ikke-offentliggjorte data.....	97

## Tabeller og Figurer

Tabel 1: Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed.....	13
Tabel 2: Baselinekarakteristika for patienter i studierne inkluderet i den komparative analyse af effekt og sikkerhed. ....	20
Tabel 3: Baseline karakteristika fra Dansk Svær Astma Register (DSAR) for en dansk astmapopulation med svær eosinofil astma egnet til biologisk behandling. ....	25
Tabel 4: Modeltilpasning - AAER.....	34
Tabel 5: Modeltilpasning – AAER som kræver hospitalsindlæggelse.....	35
Tabel 6: Modeltilpasning - ACQ score.....	35
Tabel 7: Modeltilpasning - SGRQ.....	36
Tabel 8: Modeltilpasning - Præ-bronkodilatator FEV1.....	36
Tabel 9: Modeltilpasning - bivirkninger.....	36
Tabel 10: Modeltilpasning – seriøse bivirkninger.....	37
Tabel 11: Resultater fra den komparative analyse af Depemokimab vs. Mepolizumab for patienter med svær eosinofil astma.....	37
Tabel 12: Vigtigste karakteristika for SWIFT-1.....	40
Tabel 13: Vigtigste karakteristika for SWIFT-2.....	44
Tabel 14: Vigtigste karakteristika for MENSA.....	47
Tabel 15: Vigtigste karakteristika for MUSCA.....	51
Tabel 16: Effekresultater for SWIFT-1.....	56
Tabel 17: Effekresultater for SWIFT-2.....	60
Tabel 18: Effekresultater MENSA.....	64
Tabel 19: Effekresultater MUSCA.....	68
Tabel 20: Komparativ analyse af studier, der sammenligner depemokimab med mepolizumab for patienter med svær eosinofil astma.....	74
Tabel 21: Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen.....	77
Tabel 22: Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen.....	77
Tabel 23: Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.....	77
Tabel 24: Søgestrategi for Embase via Ovid.....	78
Tabel 25: Søgestrategi for Medline alle via Ovid.....	81
Tabel 26: Søgestrategi for Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Ovid).....	86
Tabel 27: Søgestrategi for Cochrane Database of Systemic Reviews (via Ovid).....	87
Tabel 28: Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	88
Tabel 29: Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne.....	92
Tabel 30: Kvalitetsvurdering med RoB2: Randomisering og afvigelser fra de tilsigtede interventionsemner.....	96



Figur 1: Studiedesign for for SWIFT-1 og SWIFT-2 .....	17
Figur 2: Studiedesign for MENSA .....	18
Figur 3: Studiedesign for MUSCA .....	19
Figur 4: PRISMA diagram .....	91

## Forkortelser

<b>Forkortelse</b>	<b>Definition</b>
AAER	Annualized Asthma Exacerbation Rate
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire-5
ADSD	Asthma Daily Symptom Diary
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Event of Special Interest
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANSD	Asthma Nightly Symptom Diary
ASUI	Asthma Symptom Utility Index
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
CI	Confidence Interval
CrI	Credibility Interval (Bayesiansk)
CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps
CSR	Clinical Study Report
DIC	Deviance-informationskriterium
ED	Emergency Department
EMA	European Medicines Agency
EOS	Eosinophils
FE	Fixed Effects model
FEV1 / Pre-BD FEV1	Forceret Ekspiratorisk Volumen i 1. sekund (præ-bronkodilator)



GINA	Global Initiative for Asthma
GI/L	Giga-liter (eosinophil unit)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICS	Inhaled Corticosteroids
IgE	Immunoglobulin E
IRR	Incidence Rate Ratio
ITC	Indirect Treatment Comparison
JNHB	Joint Nordic Health-Technology Assessment Body
LABA	Long-Acting Beta-Agonist
LTRA	Leukotriene Receptor Antagonist
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MENSA	Mepolizumab phase 3 study
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MUSCA	Mepolizumab phase 3b study
NCT	ClinicalTrials.gov Identifier
NMA	Network Meta-Analysis
OCS	Oral Corticosteroids
OR	Odds Ratio
pD	Posterior deviance
PEF	Peak Ekspiratorisk Flow
RE	Random Effects model
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical Analysis Plan
SC	Subcutaneous
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test-22



SoC	Standard of Care
SWIFT-1/SWIFT-2	Depemokimab phase 3 studies
$\tau$	Tau
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin

# 1. Oplysninger om lægemidlet

## Oversigt over lægemidlet

<b>Handelsnavn</b>	Exdensur
<b>Generisk navn</b>	Depemokimab
<b>Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)</b>	Depemokimab er indiceret som vedligeholdelsesbehandling af svær eosinofil astma hos patienter fra 12 år og ældre, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på højdosis inhalerede kortikosteroider (ICS) plus en anden vedligeholdelsesbehandling.
<b>Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark</b>	GlaxoSmithKline Pharma A/S + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com
<b>ATC-kode</b>	R03DX12
<b>Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling</b>	Nej
<b>Dato for EU-godkendelse</b>	12. februar 2026
<b>Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?</b>	Nej
<b>Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?</b>	Nej
<b>Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)</b>	Nej
<b>Andre indikationer godkendt af EMA</b>	Depemokimab er godkendt af EMA som tillægsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling af voksne patienter med svær CRSwNP, for hvem behandling med



	systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol.
<b>Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)</b>	Ovenstående indikation til CRSwNP er under vurdering i Medicinrådet.
<b>Udlevering</b>	BEGR
<b>Fælles nordisk vurdering (JNHB)</b>	Depemokimab følger processen for direkte indplacering og er derfor ikke egnet til JNHB.
<b>Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer</b>	100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen 100 mg injektionsvæske i fyldt sprøjte Hver 1 ml fyldt sprøjte indeholder 0,2 mg polysorbat 80 Depemokimab leveres i 1 stk. pakke.

## 2. Oversigtstabel

### Resume

<b>Terapeutisk indikation relevant for vurderingen</b>	Depemokimab er indiceret som vedligeholdelsesbehandling af svær eosinofil astma hos patienter fra 12 år og ældre, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på højdosis inhalerede kortikosteroider (ICS) plus en anden vedligeholdelsesbehandling.
<b>Dosering og administration:</b>	Den anbefalede dosis af depemokimab er 100 mg, administreret subkutant én gang hver 6. måned.
<b>Valg af komparator</b>	Mepolizumab
<b>Vigtigste effekt endepunkt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger</li><li>• Ændring fra baseline i SGRQ score ved uge 52</li><li>• Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 52</li><li>• Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator, FEV1 ved uge 52</li><li>• Årlig rate af eksacerbationer, der kræver hospitalindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelse (ED) over 52 uger</li><li>• Sikkerhed, AE</li></ul>
<b>Vigtigste alvorlige bivirkninger for</b>	Andelen af deltagere med alvorlige bivirkninger (SAE'er) var lavere i depemokimab-gruppen end i placebo-gruppen gældende for både SWIFT-1 og SWIFT-2 (6-7% for depemokimab mod 10-17% for placebo). Den mest almindelige SAE under



---

**intervention og komparator**

behandlingen var astma i begge grupper. Ingen SAE'er blev vurderet som relateret til behandlingen i studiet af investigatorerne. Der blev ikke rapporteret nogen dødelige SAE'er i studierne.

---

## 3. Patient population, intervention og komparator

### 3.1 Sygdommen, patientpopulationen, nuværende behandlingsmuligheder og valg af komparator

Astma er en heterogen sygdom, som oftest skyldes kronisk inflammation i luftvejene, der medfører hyperreaktive luftveje med tendens til sammentrækning [1]. 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 samt nedsat selvværd og livskvalitet. Astma debuterer ofte i barndom eller ungdom, men kan debutere i alle aldre. Både arvelige og miljømæssige faktorer er af betydning for udvikling af astma. 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. Det vurderes, at 7-11 % af den danske population har astma. Prævalensen af svær astma er estimeret til at udgøre 5-15 % af alle patienter med astma. 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 [1].

I 2024 blev 175 nye forløb med biologisk behandling opstartet ifølge DSAR (Dansk Svær Astma Register). Disse fordeler sig på svær eosinofil astma og allergisk astma [2].

Medicinerådet har vurderet, at de biologiske lægemidler benralizumab, dupilumab, mepolizumab, reslizumab og tezepelumab er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som til-lægsbehandling til 80 % af voksne patienter med svær eosinofil astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid, og som opfylder kriterierne for opstart. Mepolizumab og dupilumab har EMA-indikation til patienter fra 6-18 år. Disse lægemidler udgør standardbehandling for personer med svær eosinofil astma med behov for reduktion af eksacerbationer og/eller reduktion i daglig oral kortikosteroid, og som opfylder kriterierne for opstart af behandling defineret i Medicinerådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær eosinofil astma [1]. Da



Medicinerådet har ligestillet alle fem lægemidler anbefalet til behandling af svær eosinofil astma, vil depemokimab blive sammenlignet med et af de ovenstående nemlig mepolizumab.

## 3.2 Interventionen

Depemokimab virker ved at binde til cytokinet IL-5, som er central for type 2-inflammation, en afgørende del af astmapatogenesen. Ved at binde til IL-5, hæmmer depemokimab IL-5's bioaktivitet, hvilket reducerer IL-5-medieret inflammation. IL-5 er ansvarlig for vækst, differentiering og aktivering af eosinofile celler samt deres overlevelse i væv. Depemokimab forhindrer IL-5 i at interagere med IL-5-receptor-alfa, blokerer denne binding effektivt med høj affinitet og specificitet. Depemokimab har høj affinitet og specificitet til human IL-5, hvilket forhindrer dens binding til IL-5-receptor-alfa på celleoverfladen. Det indeholder en tredobbelt aminosyresubstitution (YTE) i Fc-regionen, hvilket forbedrer bindingen til den neonatale Fc-receptor og dermed forlænger lægemidlets halveringstid. Dette gør det muligt at administrere en dosis hver sjette måned.

Overblik over interventionen	
<b>Terapeutisk indikation relevant for vurderingen</b>	Depemokimab er indiceret som vedligeholdelsesbehandling af svær eosinofil astma hos patienter fra 12 år og ældre, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på højdosis inhalerede kortikosteroider (ICS) plus en anden vedligeholdelsesbehandling.
<b>Administrationsform</b>	Forfyldt pen og sprøjte til subkutan administration
<b>Dosering</b>	Den anbefalede dosis af depemokimab er 100 mg, én gang hver 6. måned.
<b>Skal lægemidlet administreres med andre lægemidler?</b>	Nej
<b>Behandlingens varighed / kriterier for afslutning af behandling</b>	Medicinerådet har defineret kriterier for seponering af biologisk behandling, det samme forventes at gøre sig gældende for depemokimab. Kriterierne er som følger: 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 % 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 afhængigt af type og dosis af inhalationssteroid. Der er på nuværende tidspunkt ikke noget, der underbygger, at behandlingen kan seponeres hos patienter med svær eosinofil astma, som oplever gavnlige effekt af behandling, hvorfor behandlingen må betragtes som potentielt livslang [1].
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og under behandlingsperioden</b>	Medicinerådet har defineret nødvendig monitorering af effekt og sikkerhed for de allerede godkendte biologiske lægemidler [3]. Det samme forventes at gøre sig gældende for depemokimab. Effekten af lægemidlerne 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. DLS' monitoringskema bruges til monitorering af effekt og bivirkninger for anti-IL5(R)-lægemidler [4].
<b>Behov for diagnostik eller andre test</b>	N/A
<b>Paknings størrelse(r)</b>	1 stk. pakke

### 3.2.1 Interventionen i relation til dansk klinisk praksis

I dansk klinisk praksis anvendes biologiske lægemidler som en del af tillægsbehandlingen for patienter med svær eosinofil astma, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol på trods af optimeret standardbehandling. Disse inkluderer aktuelt mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab og tezepelumab. Disse behandlinger er rettet mod specifikke inflammatoriske mekanismer, herunder interleukin 5 (IL-5), interleukin-4 (IL-4), interleukin-13 (IL-13), og thymic stromal lymphopoietin (TSLP), hvilket er afgørende for at reducere inflammation og forbedre sygdomskontrol.

Depemokimab, en langtidsvirkende IL-5 antagonist, forventes at blive vurderet som ligeværdig med de allerede godkendte lægemidler i Danmark. Det vil derfor kunne integreres som endnu et behandlingsalternativ, specifikt for patienter med eosinofil fænotype. Depemokimab vil blive brugt som tillæg til eksisterende standardbehandling hos personer, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol.

## 4. Overblik over litteratur

Denne sektion præsenterer den litteratur, der danner grundlag for ansøgningen. Evidensen er baseret på to fase-III studier, hvor depemokimab sammenlignes med placebo, samt en indirekte sammenligning (ITC), hvor depemokimab vurderes i forhold til den nuværende standardbehandling med mepolizumab. Sammenligningen omfatter parametre



inden for effekt, sikkerhed og livskvalitet. Metoden for litteratursøgningen er detaljeret beskrevet i Appendix D.



Tabel 1: Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Studienavn, NCT identifikator og reference (Fuld citation inkl. reference nummer)*	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og follow-up periode
SWIFT-1, NCT04719832  Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. Twice-yearly depemokimab in severe asthma with an eosinophilic phenotype. N Engl J Med. 2024;391(24):2337–2349. (2024)	Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III studie af depemokimab vs. placebo	52 uger	Start: 17/03/2021  Afslutning: 21/11/2023  Data cut-off: 20/12/23	Patienter med svær astma med eosinofil fænotype, kendetegnet ved forhøjede eosinofile tal ( $\geq 300$ celler per mikroliter i de seneste 12 måneder eller $\geq 150$ celler per mikroliter ved screening), som har oplevet eksacerbationer på trods af behandling med inhalerede glukokortikoider i middel- eller højdosis.	Depemokimab (100mg) blev administreret subkutant ved uge 0 og uge 26, som tillæg til standardbehandling	Placebo blev administreret subkutant ved uge 0 og uge 26, som tillæg til standardbehandling	1	Årlig eksacerbationsrate (uge 52), forskel fra baseline i SGRQ score (uge 52), Asthma control questionnaire-5 (uge 52), forskel fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 (uge 52), forskel fra baseline i natlige astma symptomer (uge 52), årlig rate of eksacerbationer der leder til indlæggelse eller skadestue besøg (uge 52), antal eksacerbationer.



[5]

<p>SWIFT-2, NCT04718103</p> <p>Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. Twice-yearly depemokimab in severe asthma with an eosinophilic phenotype. <i>N Engl J Med.</i> 2024;391(24):2337–2349. (2024)</p>	<p>Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III studie af depemokimab vs. placebo</p>	<p>52-ugers dobbelt-blændet periode efterfulgt af 40 ugers ikke blindet periode (i alt 52 uger). Patienter, der blev randomiseret til placebo, skiftede til lægemiddel X uden blænding efter uge 12.</p>	<p>Start: 04/02/2021</p> <p>Afslutning: 11/04/2024</p> <p>Data cut-off: 07/05/24</p>	<p>Patienter med svær astma med eosinofil fænotype, kendetegnet ved forhøjede eosinofile tal (<math>\geq 300</math> celler per mikroliter i de seneste 12 måneder eller <math>\geq 150</math> celler per mikroliter ved screening), som har oplevet eksacerbationer på trods af behandling med inhalerede glukokortikoider i middel- eller højdosis.</p>	<p>Depemokimab (100mg) blev administreret subkutant ved uge 0 og uge 26, som tillæg til standardbehandling</p>	<p>Placebo blev administreret subkutant ved uge 0 og uge 26, som tillæg til standardbehandling</p>	<p>1</p>	<p>Årlig eksacerbationsrate (uge 52), forskel fra baseline i SGRQ score (uge 52), Asthma control questionnaire-5 (uge 52), forskel fra baseline i præ-bronkodilator FEV1 (uge 52), forskel fra baseline i natlige astma symptomer (uge 52), årlig rate of eksacerbationer der leder til indlæggelse eller skadestue besøg (uge 52), antal eksacerbationer.</p>
--	---	--	--	--	--	--	----------	--

[5]

<p>MENSA, NCT01691521</p> <p>Ortega HG et al. Mepolizumab treatment in patients with severe</p>	<p>Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, double-dummy, placebo-kontrolleret fase III studie af</p>	<p>32 uger</p>	<p>Start: Oktober 2012</p> <p>Afslutning: Januar 2016</p>	<p>Patienter i alderen 12 til 82 år med svær eosinofil astma karakteriseret ved forhøjede eosinofile niveauer (<math>\geq 300</math> celler per mikroliter inden for det seneste år eller <math>\geq 150</math> celler per mikroliter ved screening). Disse patienter havde oplevet mindst to</p>	<p>Mepolizumab administreret som enten 75 mg IV eller 100 mg subkutant hver 4 uge.</p>	<p>Placebo blev administreret hver 4 uge</p>	<p>1</p>	<p>Gennemsnitlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer, rate af eksacerbationer der kræver indlæggelse eller akutmodtagelse, rate af eksacerbationer der kræver indlæggelse, ændring fra baseline i FEV1, ændring fra baseline i Asthma Control</p>
---	---	----------------	---	---	--	--	----------	--



<p>eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290 . Epub 2014 Sep 8. Erratum in: N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1777. doi: 10.1056/NEJMx150017.</p>	<p>mepolizumab IV/SC vs. placebo</p>	<p>eksacerbationer i det foregående år, som krævede behandling med systemiske glukokortikoider, på trods af behandling med mindst 880 µg fluticasonpropionat eller tilsvarende dagligt og mindst tre måneders behandling med en yderligere vedligeholdelses-behandling.</p>	<p>Questionnaire (ACQ) og ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).</p>					
<p>[6]</p>								
<p>MUSCA, NCT02281318  Chupp GL et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of</p>	<p>Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolle, parallell-gruppe, fase III studie af mepolizumab SC vs. Placebo</p>	<p>24 uger</p>	<p>Start: 11/12/2014  Afslutning: 10/06/2016</p>	<p>Personer 12 år og ældre med svær eosinofil astma kendetegnet ved forhøjede eosinofile niveauer (<math>\geq 300</math> celler per mikroliter inden for de seneste 12 måneder eller <math>\geq 150</math> celler per mikroliter ved screening). Patienterne havde en historie med mindst to eksacerbationer, der krævede behandling med systemiske glukokortikoider inden for de seneste</p>	<p>Mepolizumab (100mg) administreret subkutant hver 4 uge.</p>	<p>Placebo blev administreret hver 4 uge</p>	<p>1</p>	<p>Primære endepunkt: Ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uge 24.  Sekundære endepunkter: ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 24, andel SGRQ total score respondenter og ændring fra baseline i ACQ-5 score.</p>



---

asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017 May;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.

[7]

12 måneder, på trods af regelmæssig brug af højdosis inhalerede glukokortikoider kombineret med andre vedligeholdelsesbehandling.



# 5. Klinisk spørgsmål 1

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

## 5.1 Effekten af Depemokimab sammenlignet med Mepolizumab for patienter med svær eosinofil astma

### 5.1.1 Relevante studier

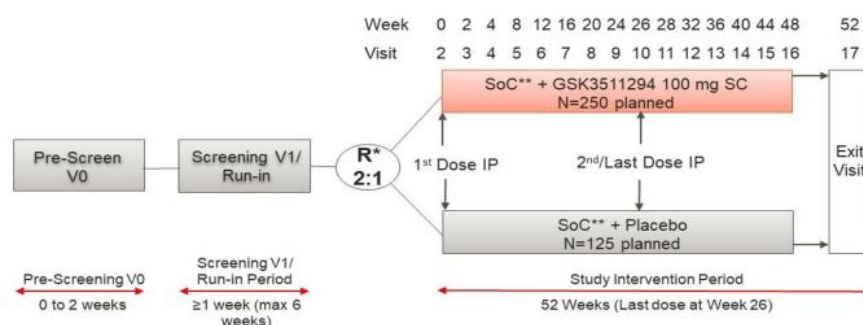
Effekten og sikkerheden af depemokimab hos voksne og unge med svær eosinofil astma er undersøgt i fase 3-studierne SWIFT-1 og SWIFT-2, hvor depemokimab blev sammenlignet med placebo. For at afspejle dansk klinisk praksis, hvor biologiske lægemidler anvendes til behandling af ukontrolleret svær eosinofil astma, vil en indirekte sammenligning med mepolizumab, en af de nuværende standardbehandlinger, blive præsenteret. Studierne MUSCA og MENSA, der evaluerede effekten og sikkerheden af mepolizumab med fokus på eksacerbationer, lungefunktion, livskvalitet og symptomkontrol, danner sammen med SWIFT-1 og SWIFT-2 grundlaget for sammenligningen af depemokimab og mepolizumab. Et overblik over studierne er præsenteret i Tabel 2 og yderligere information kan findes i Appendix A.

### Studieoverblik

#### SWIFT-1 og SWIFT-2

SWIFT-1 og SWIFT-2 er begge fase 3, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrolrede, parallelgruppe, multicenterstudier der vurderer effekt og sikkerhed af depemokimab. Både SWIFT-1 og SWIFT-2 evaluerede depemokimab administreret hver 26. uge i 52 uger. SWIFT-2 er et replikationsstudie af SWIFT-1. Begge studier startede inklusion af patienter i 2021 og blev afsluttet i hhv. 2023 og 2024 [5].

Figur 1: Studiedesign for for SWIFT-1 og SWIFT-2



\*R = For at blive randomiseret skal deltagere uden et historisk blod-eosinofital på  $\geq 300$  celler/ $\mu$ L have et blod-eosinofital på  $\geq 150$  celler/ $\mu$ L ved Screening Visit 1. Deltagerne forbliver på deres standardbehandling (SoC) for



astma gennem hele interventionsperioden og vil blive randomiseret 2:1 til at modtage mepolizumab (100 mg) eller placebo.

\*\*SoC = medium til høj dosis ICS ( $\geq 440$   $\mu\text{g}$  FP HFA dagligt eller klinisk tilsvarende) plus yderligere controller.

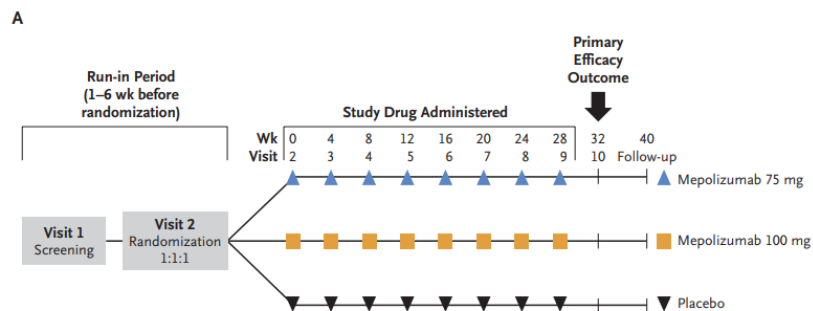
SoC, standard of care; SC, subkutan; IP, Investigational product

I SWIFT-1 og SWIFT-2 blev patienterne randomiseret til enten depemokimab eller placebo. En oversigt over studiedesignet er vist i Figur 1. I de to studier blev i alt 792 patienter randomiseret og 762 inkluderet i den fulde analyse; 502 blev randomiseret til depemokimab og 260 til placebo. Patientdemografien viste en balanceret fordeling af alder, køn og etnicitet mellem de to arme. Baseline sygdoms karakteristika, herunder eksacerbationsfrekvens, eosinofiltal og lungefunktion (FEV<sub>1</sub>), var lige mellem interventions- og placebo-armen, hvilket understøtter en balanceret sammenligning [5]. Populationen vurderes desuden at være repræsentativ for patienter med svær eosinofil astma i dansk klinisk praksis.

### MENSA og MUSCA

MENSA var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelle grupper, hvor effekten af og sikkerheden ved mepolizumab som tillægsbehandling blev vurderet hos 576 patienter med svær refraktær eosinofil astma, defineret som et eosinofiltal i perifert blod på  $\geq 150$  celler/ $\mu\text{l}$  ved initiering af behandlingen eller  $\geq 300$  celler/ $\mu\text{l}$  inden for de forudgående 12 måneder. Patienterne fik mepolizumab 100 mg subkutan, mepolizumab 75 mg intravenøst eller placebo én gang hver 4. uge over 32 uger. Det primære endepunkt var nedsat hyppighed af klinisk signifikante astmaeksacerbationer [6]. En oversigt over studiedesignet er vist i Figur 2.

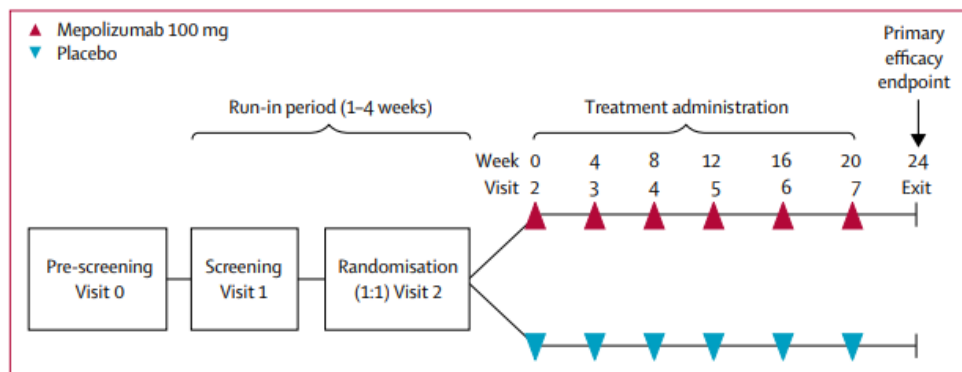
**Figur 2: Studiedesign for MENSA**



MUSCA var et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, parallelgruppe, multicenter fase 3b-studie. Studiet undersøgte effekten af mepolizumab som en tillægsbehandling til standardbehandling hos patienter med svær eosinofil astma. Patienterne blev randomiseret (1:1) til at modtage enten mepolizumab 100 mg eller placebo via subkutan injektion hver 4. uge i 24 uger. Det primære endepunkt var ændringen fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score ved uge 24, med fokus på forbedring af sundhedsrelateret livskvalitet (HRQoL). Sikkerheden blev vurderet hos alle patienter, der modtog mindst én dosis af forsøgsmedicinen [7]. En oversigt over studiedesignet er vist i Figur 3.



Figur 3: Studiedesign for MUSCA



I studierne MENSA og MUSCA blev patienter randomiseret til mepolizumab eller placebo. I MENSA blev i alt 576 randomiseret; 194 blev randomiseret til 100 mg subkutant mepolizumab, 191 til mepolizumab 75 mg intravenøst og 191 til placebo [6]. For MUSCA blev i alt 556 patienter randomiseret; 274 blev randomiseret til 100 mg subkutant mepolizumab og 277 til placebo [7].

Baselinekarakteristika var for begge studier generelt velafbalanceret mellem mepolizumab- og placebo-grupperne.

### 5.1.2 Sammenlignelighed af studier

Både SWIFT-1, SWIFT-2, MENSA og MUSCA er fase 3, randomiserede kontrollerede studier. Studierne adskiller sig i varigheden af interventionen da SWIFT-1 og SWIFT-2 forløb over 52 uger, MENSA forløb over 32 uger og MUSCA forløb over 24 uger. MENSA adskiller sig yderligere ved at have to aktive interventions arme, hvor patienterne blev behandlet med hhv. mepolizumab 75 mg intravenøst og mepolizumab 100 mg subkutant. Både SWIFT-1, SWIFT-2 og MENSA havde den årlige rate af klinisk signifikante eksacerbationer som primært endepunkt. Det primære endepunkt for MUSCA var den gennemsnitlige ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Inklusionskriterierne var stort set ens med den ene undtagelse at i MENSA og MUSCA skulle patienterne have en historie med regelmæssig brug af højdosis inhalerede kortikosteroider, hvor de i SWIFT-1 og SWIFT-2 skulle have modtaget medium- eller højdosis inhalerede kortikosteroider [5-7].

### 5.1.3 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier og med danske patienter, der er egnede til behandling

Demografiske data viste en sammenlignelig fordeling af alder, køn og etnicitet mellem interventions- og placeboarmen i alle fire studier. Det samme gjorde sig gældende for blod eosinofiltal, eksacerbationshistorik, symptomscore og lungefunktion. SWIFT-1 og SWIFT-2 adskilte sig fra MENSA og MUSCA ved, at omkring halvdelen af patienterne blev behandlet med medium dosis inhaleret kortikosteroid. Samlet set var de inkluderede populationer i alle fire studier velbalancerede på tværs af interventions- og placeboarmene. Baselinekarakteristika for de fire studier er vist i Tabel 2.



**Tabel 2: Baselinekarakteristika for patienter i studierne inkluderet i den komparative analyse af effekt og sikkerhed.**

	SWIFT-1		SWIFT-2		MENZA			MUSCA	
	Depemoki mab (N=250)	Placebo (N=132)	Depemoki mab (N=252)	Placebo (N=128)	Mepolizum ab 75 mg IV (N=191)	Mepolizum ab 100 mg SC (N=194)	Placebo (N=191)	Mepolizum ab (N=274)	Placebo (N=277)
<b>Alder (gennemsnit), år (SD)</b>	54,1	53,6	53,6	51,2	50,0 (14,03)	51,2 (14,55)	49,2 (14,26)	49,8 (14,0)	52.1 (12.0)
<b>Aldersfordeling</b>									
<b>12-17</b>	3 (1)	5 (4)	12 (5)	10 (8)	9 (5)	7 (4)	9 (5)	6 (2)	3 (1)
<b>18-64</b>	185 (74)	91 (69)	169 (67)	93 (73)	158 (82)	157 (80)	156 (81)	229 (84)	229 (83)
<b>≥65</b>	62 (25)	36 (27)	71 (28)	25 (20)	24 (13)	30 (15)	26 (14)	39 (14)	45 (16)
<b>Køn (kvinder)</b>	144 (58)	79 (60)	160 (63)	81 (63)	106 (55)	116 (60)	107 (56)	149 (54)	176 (64)



<b>Etnicitet – hvid</b>	207 (83)	109 (83)	181 (72)	91 (71)	151 (79)	152 (78)	148 (77)	252 (92)	259 (94)
<b>Etnicitet – andre</b>	43 (17)	23 (17)	71 (28)	37 (29)	40 (23)	42 (22)	43 (23)	22 (8)	18 (6)
<b>Varighed af astma, år</b>	22,5±16,1	20,0±16,3	25,6±18,7	24,1±17,9	19,8 ±14,0	20,5±12,9	19,5 ±14,6	19,5 (14,7)	19,6 (15,0)
<b>Alder ved astma diagnose, år</b>	31,6±18,7	33,5±18,9	28,0±20,9	27,0±21,6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Brug af kortikosteroid, inhaleret dosis</b>									
<b>Medium</b>	118 (47)	61 (46)	94 (37)	60 (47)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Høj</b>	132 (53)	71 (54)	158 (63)	68 (53)	191 (100)	194 (100)	191 (100)	273 (>99%)	277 (100%)
<b>Vedligeholdelses oral dosis</b>	8 (3)	13 (10)	13 (5)	6 (5)	48 (25)	52 (27)	44 (23)	64 (23%)	67 (24%)
<b>Daglig oral dosis, mg</b>	6,9±2,6	8,5±5,2	5,7±2,8	6,7±3,0	12,0 (1-40)	12,6 (2-50)	15,1 (5-80)	12,6 (11,0)	13,4 (10,8)
<b>Blod eosinofil tal</b>									



<b>≥150 celler/<math>\mu</math>l ved screening</b>	224 (90)	123 (93)	219 (87)	118 (92)	155 (81)	155 (80)	167 (87)	234 (85%)	240 (87%)
<b>≥300 celler/<math>\mu</math>l i 12 måneder før screening</b>	127 (51)	61 (46)	151 (60)	66 (52)	130 (68)	146 (75)	121 (63)	186 (68%)	165 (60%)
<b>Blod eosinofil antal, celler/<math>\mu</math>l</b>	298	310	339	330	280±987	290±1050	320±938	300	350
<b>Total IgE, U/ml</b>	144,4	180,4	158,3	189,3	180±1,5	150±1,5	150±1,5	N/A	N/A
<b>FEV<sub>1</sub></b>									
<b>Præ-bronkodilatator, liter</b>	1,9±0,7	1,8±0,7	1,8±0,7	1,8±0,7	1,86±0,70	1,73±0,66	1,86±0,63	1,8 (0,6)	1,7 (0,6)
<b>Præ-bronkodilatator forventet %</b>	62,3±14,5	60,8±16,6	62,5±16,0	60,9±15,7	61,4±18,3	59,3±17,5	62,4±18,1	55,5% (14,4)	55,2% (14,6)



<b>Reversibilitet, %</b>	16,5±15,3	17,9±15,3	17,6±17,5	19,4±17,3	25,4±19,6	27,9±24,0	27,4±20,8	22,0% (23,2)	20,5% (21,6)
<b>Score Asthma Control Questionnaire-5</b>	2,22±1,12	2,34±1,10	2,20±1,07	2,13±1,00	2,12±1,13	2,26±1,27	2,28±1,19	2,2 (1,2)	2,2 (1,1)
<b>Antal astma eksacerbationer</b>									
<b>Der leder til brug af oral/systemisk glykokortikoider ≤12 måneder</b>									
<b>0</b>	1 (<1)	0	0	0	N/A	N/A	N/A	1 (<1)	1 (<1)
<b>1</b>	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
<b>2</b>	210 (84)	118 (89)	188 (75)	90 (70)	82 (43)	74 (38)	89 (47)	173 (63)	182 (66)
<b>3</b>	32 (13)	9 (7)	36 (14)	17 (13)	47 (25)	48 (25)	46 (24)	48 (18)	48 (17)
<b>4</b>	2 (1)	3 (2)	14 (6)	7 (5)	26 (14)	28 (14)	22 (12)	28 (10)	29 (10)
<b>&gt;4</b>	5 (2)	2 (2)	14 (6)	14 (11)	36 (19)	44 (23)	33 (17)	24 (9)	17 (6)
<b>Der leder til hospitalisering ≤12 måneder</b>									



<b>0</b>	233 (93)	125 (95)	233 (92)	111 (87)	150 (79)	161 (83)	156 (82)	205 (75)	209 (75)
<b>1</b>	13 (5)	4 (3)	6 (2)	12 (9)	29 (15)	16 (8)	18 (9)	41 (15)	42 (15)
<b>≥2</b>	4 (2)	3 (2)	13 (5)	5 (4)	12 (6)	17 (9)	17 (9)	28 (10)	26 (10)



Baselinekarakteristika for danske patienter med svær astma er angivet fra Dansk Svær Astma Registreret (DSAR) Tabel 3. Danske patienter er generelt ældre og har lidt bedre lungefunktion end MUSCA/MENSA/SWIFT-populationerne. Alder, køn, ACQ, IgE, blod eosinofil niveau og eksacerbationshistorik er sammenlignelige. Populationerne i de fire studier anses for at være repræsentative for den danske population med svær eosinofil astma.

**Tabel 3: Baseline karakteristika fra Dansk Svær Astma Register (DSAR) for en dansk astmapopulation med svær eosinofil astma egnet til biologisk behandling.**

Baseline karakteristika	Dansk astmapopulation egnet til biologisk behandling
Alder baseline	60 (53 til 70)
Køn, andel kvinder	58,4%
Alder ved debut	42,5 (20,25 til 55)
Astma kontrol, ACQ(6)	2,67 (1,5 til 3,5)
FEV1 absolut værdi	2,05 (1,44 til 2,66)
FEV1 pct af forventet	74 (53 til 89)
Antal eksacerbationer	3 (1 til 4)
Gennemsnitlig FeNO	30 (15 til 58)
Blod Eosinofile (E9/L)	0,38 (0,18 til 0,66)
IgE (IU/L)	115 (38 til 327,25)
ICS eller ICS/LABA eller ICS/LAMA	99%
OCS	22,4%



## 5.2 Komparativ analyse af effekt og sikkerhed

### 5.2.1 Effekt og sikkerhed: SWIFT-1

#### Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger

Det primære effektmål i SWIFT-1-studiet var den årlige rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger hos patienter med svær ukontrolleret astma med eosinofil fænotype, behandlet med depemokimab 100 mg subkutant hver 26. uge som tillæg til standardbehandling, sammenlignet med placebo.

I løbet af 52 ugers behandlingsperiode var den årlige rate af klinisk signifikante eksacerbationer 1,11 (95% CI: 0,86 til 1,43) i placebogruppen (N=132) og 0,46 (95% CI: 0,36 til 0,58) i gruppen behandlet med depemokimab 100 mg subkutant (N=249). Dette svarer til en rate ratio på 0,42 (95% CI: 0,30 til 0,59;  $p < 0,001$ ), hvilket udgør en relativ reduktion i den årlige eksacerbationsrate på 58% (95% CI: 41% til 70%) for depemokimab sammenlignet med placebo [5, 8].

#### Ændring fra baseline i SGRQ score ved uge 52

Ændring fra baseline i SGRQ-score ved uge 52 blev undersøgt som et centralt sekundært endepunkt i SWIFT-1-studiet. Ved baseline var den gennemsnitlige SGRQ total score sammenlignelig mellem grupperne: 44,73 (SD 20,58) i depemokimab-gruppen og 43,61 (SD 20,99) i placebogruppen.

Efter 52 ugers behandling blev der observeret en forbedring i SGRQ total score i begge grupper, med en numerisk større forbedring til fordel for depemokimab. Den gennemsnitlige ændring fra baseline var -13,03 (SE 1,11) i depemokimab-gruppen og -9,67 (SE 1,54) i placebogruppen. Forskellen mellem grupperne var -3,36 (95% CI: -7,11 til 0,39). Denne forskel var ikke statistisk signifikant ( $p=0,080$ ) [5, 8].

#### Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 52

Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 52 blev undersøgt som et centralt sekundært endepunkt i SWIFT-1-studiet. Ved baseline var den gennemsnitlige ACQ-5 score sammenlignelig mellem grupperne: 2,22 (SD 1,12) i depemokimab-gruppen og 2,34 (SD 1,10) i placebogruppen.

Efter 52 ugers behandling blev der observeret en forbedring i ACQ-5 score i begge grupper. Den gennemsnitlige ændring fra baseline var -0,82 (SE 0,07) i depemokimab-gruppen og -0,77 (SE 0,09) i placebogruppen. Forskellen mellem grupperne var -0,04 (95% CI: -0,27 til 0,18). Denne forskel var ikke statistisk signifikant ( $p=0,690$ ) [5, 8].

#### Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator, FEV1 ved uge 52

Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 52 blev undersøgt som et centralt sekundært endepunkt i SWIFT-1-studiet. Ved baseline var den gennemsnitlige præ-bronkodilatator FEV1 sammenlignelig mellem grupperne: 1,90 L (SD 0,69) i depemokimab-gruppen og 1,84 L (SD 0,71) i placebogruppen.



Efter 52 ugers behandling var den gennemsnitlige ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 0,160 L (SE 0,026) i depemokimab-gruppen og 0,160 L (SE 0,036) i placebo-gruppen. Forskellen mellem grupperne var 0,001 L (95% CI: -0,089 til 0,088). Denne forskel var ikke statistisk signifikant ( $p=0,991$ ) [5, 8].

### **Årlig rate af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelse (ED) over 52 uger**

Den årlige rate af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelse (ED) over 52 uger, blev undersøgt som et sekundært endepunkt i SWIFT-1-studiet. Ifølge studierapporten opfyldte data ikke betingelsen for analyse (mindst 20 eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller ED-besøg), og der blev derfor ikke udført en formel statistisk analyse på dette endepunkt.

I løbet af 52 uger oplevede kun 3 deltagere (1 %) i depemokimab-gruppen en eksacerbation, der krævede hospitalsindlæggelse og/eller ED-besøg, sammenlignet med 11 deltagere (8 %) i placebo-gruppen. Dette indikerer, at behandling med depemokimab var forbundet med færre alvorlige eksacerbationer, der krævede hospitalskontakt. Det lave antal hændelser betyder dog, at der ikke kan drages statistisk sikre konklusioner [5, 8].

#### *Pooled analyse*

En pooled analyse med data fra SWIFT-1 og SWIFT-2 blev udført, fordi der i SWIFT-1 alene var for få hændelser til at lave en separat analyse.

Den årlige rate af eksacerbationer, der førte til hospitalsindlæggelse eller ED-besøg, var 0,02 (95% CI: 0,01 til 0,04) for depemokimab og 0,09 (95% CI: 0,05 til 0,15) for placebo. Rate ratio var 0,28 (95% CI: 0,13 til 0,61), hvilket svarer til en 72% reduktion af denne type alvorlige eksacerbationer med depemokimab sammenlignet med placebo [5].

### **Subgruppeanalyse**

#### *Subgruppeanalyse for ændring i SGRQ total score baseret på baseline eosinofiltal*

Ændringen i SGRQ total score ved uge 52 viste, at der ikke var nogen signifikant forskel mellem depemokimab og placebo i gruppen med lavt baseline eosinofiltal ( $<0,15$  GI/L), hvor forskellen var 0,97 (95% CI: -8,50 til 10,43). I gruppen med højt eosinofiltal ( $\geq 0,15$  GI/L) var forskellen -4,39 (95% CI: -8,47 til -0,30), hvilket indikerer en større forbedring i SGRQ til fordel for depemokimab. Ved opdeling på  $<0,30$  GI/L og  $\geq 0,30$  GI/L var forskellen henholdsvis -1,15 (95% CI: -6,64 til 4,35) og -5,27 (95% CI: -10,37 til -0,17), hvilket også peger på en større forbedring i SGRQ i gruppen med højt eosinofiltal. Dermed ses den største effekt på livskvalitet hos patienter med et højt baseline eosinofiltal [8].

#### *Subgruppeanalyse for ændring i SGRQ total score opdelt på baseline ACQ-5-score ( $<1,5$ vs. $\geq 1,5$ ) (pooled analyse for SWIFT-1 og SWIFT-2)*

I en pooled analyse for SWIFT-1 og SWIFT-2 blev der udført subgruppeanalyser for ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 52, opdelt efter graden af astmakontrol ved baseline målt med ACQ-5. Hos patienter med lav sygdomsbyrde (ACQ-5  $<1,5$ ) var



behandlingsforskellen mellem depemokimab og placebo 0,62 (95% CI: -4,61 til 5,84), hvilket ikke indikerer nogen fordel. Hos patienter med højere sygdomsbyrde (ACQ-5  $\geq 1,5$ ) var behandlingsforskellen -4,12 (95% CI: -7,06 til -1,19), hvilket viser en tydeligere og klinisk relevant effekt af depemokimab. Dette indikerer, at effekten af depemokimab på livskvalitet (SGRQ) var størst hos patienter med dårligere astmakontrol ved baseline [8].

### **Bivirkninger**

Den samlede andel af deltagere, der oplevede bivirkninger (adverse events, AEs), var ens i depemokimab- og placebogruppen (73% i begge grupper). De fleste bivirkninger var milde eller moderate. Alvorlige bivirkninger (serious adverse events, SAEs) blev rapporteret hos 6% i depemokimab-gruppen og 17% i placebogruppen. Ingen af de alvorlige bivirkninger blev vurderet som relateret til studiemedicinen, og der blev ikke rapporteret dødsfald.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var COVID-19 (20% i depemokimab-gruppen vs. 22% i placebo), nasopharyngitis (12% vs. 19%) og øvre luftvejsinfektion (10% vs. 11%). Forekomsten af bivirkninger, der førte til permanent seponering af studiemedicin eller udtræden af studiet, var lav og ens i begge grupper (1% i depemokimab-gruppen og 2% i placebogruppen).

Bivirkninger af særlig interesse (AESI), såsom allergiske reaktioner (type I hypersensitivitet, inkl. anafylaksi), type III hypersensitivitetsreaktioner (immunkompleks sygdom/vasculitis), lokale injektionsreaktioner og QTc-forlængelse, blev rapporteret sjældent og var milde eller moderate. Ingen deltagere oplevede anafylaksi eller type III hypersensitivitetsreaktioner. Lokale injektionsreaktioner blev rapporteret hos 1% i depemokimab-gruppen og <1% i placebogruppen [5, 8].

### **5.2.2 Effekt og sikkerhed: SWIFT-2**

#### **Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger**

Den årlige rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger blev undersøgt som det primære endepunkt i SWIFT-2-studiet. Resultaterne viste, at den årlige eksacerbationsrate var 1,08 (95% CI: 0,83 til 1,41) i placebogruppen (N=128) og 0,56 (95% CI: 0,44 til 0,70) i depemokimab-gruppen (N=252). Dette svarer til en rate ratio på 0,52 (95% CI: 0,36 til 0,73), hvilket udgør en relativ reduktion i den årlige eksacerbationsrate på 48% (95% CI: 27% til 64%) for depemokimab sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ) [5, 9].

#### **Ændring fra baseline i SGRQ score ved uge 52**

Ændring fra baseline i SGRQ-score ved uge 52 blev undersøgt som et centralt sekundært endepunkt i SWIFT-2-studiet. Ved baseline var den gennemsnitlige SGRQ total score sammenlignelig mellem grupperne: 44,74 (SD 18,74) i depemokimab-gruppen og 44,04 (SD 18,66) i placebogruppen.

Efter 52 ugers behandling blev der observeret en forbedring i SGRQ total score i begge grupper med en numerisk større forbedring til fordel for depemokimab. Den



gennemsnitlige ændring fra baseline var -14,80 (SE 1,04) i depemokimab-gruppen og -12,49 (SE 1,46) i placebogruppen. Forskellen mellem grupperne var -2,31 (95% CI: -5,84 til 1,23). Denne forskel var ikke statistisk signifikant ( $p=0,200$ ) [5, 9].

#### **Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 52**

Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 52 blev undersøgt som et centralt sekundært endepunkt i SWIFT-2-studiet. Ved baseline var den gennemsnitlige ACQ-5 score sammenlignelig mellem grupperne: 2,20 (SD 1,07) i depemokimab-gruppen og 2,13 (SD 1,00) i placebogruppen.

Efter 52 ugers behandling blev der observeret en forbedring i ACQ-5 score i begge grupper. Den gennemsnitlige ændring fra baseline var -0,81 (SE 0,07) i depemokimab-gruppen og -0,70 (SE 0,09) i placebogruppen. Forskellen mellem grupperne var -0,11 (95% CI: -0,33 til 0,11). Denne forskel var ikke statistisk signifikant ( $p=0,333$ ) [5, 9].

#### **Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator, FEV1 ved uge 52**

Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 52 blev undersøgt som et centralt sekundært endepunkt i SWIFT-2-studiet. Ved baseline var den gennemsnitlige præ-bronkodilatator FEV1 sammenlignelig mellem grupperne: 1,74 L (SD 0,64) i depemokimab-gruppen og 1,77 L (SD 0,69) i placebogruppen.

Efter 52 ugers behandling var den gennemsnitlige ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 0,240 L (SE 0,029) i depemokimab-gruppen og 0,184 L (SE 0,041) i placebo-gruppen. Forskellen mellem grupperne var 0,056 L (95% CI: -0,043 til 0,154). Denne forskel var ikke statistisk signifikant ( $p=0,267$ ) [5, 9].

#### **Årlig rate af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelse (ED) over 52 uger**

Den årlige rate af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelse (ED) over 52 uger, blev undersøgt som et sekundært endepunkt i SWIFT-2-studiet. Resultaterne viste, at den årlige rate var 0,11 (95% CI: 0,05 til 0,22) i placebo-gruppen (N=128) og 0,05 (95% CI: 0,02 til 0,09) i depemokimab-gruppen (N=252). Dette svarer til en rate ratio på 0,42 (95% CI: 0,16 til 1,13), hvilket udgør en relativ reduktion på 58% (95% CI: -13% til 84%) for depemokimab sammenlignet med placebo. Forskellen var ikke statistisk signifikant ( $p=0,087$ ) [5, 9].

#### **Subgruppeanalyse**

##### *Subgruppeanalyse for ændring i SGRQ total score baseret på baseline eosinofiltal*

For deltagere med baseline eosinofiltal  $<0,15$  GI/L var forskellen i ændring i SGRQ total score 4,12 (95% CI: -5,46 til 13,70) til fordel for placebo, mens forskellen for deltagere med baseline eosinofiltal  $\geq 0,15$  GI/L var -3,53 (95% CI: -7,30 til 0,24) til fordel for depemokimab. Tilsvarende var forskellen for  $<0,30$  GI/L -2,29 (95% CI: -7,50 til 2,93) og for  $\geq 0,30$  GI/L -1,84 (95% CI: -6,58 til 2,90). Ingen af forskellene var statistisk signifikante, og



der blev ikke fundet nogen signifikant interaktion mellem behandlingseffekt og baseline eosinofiltal [9].

### **Bivirkninger**

Den samlede andel af deltagere, der oplevede AEs, var 72% i depemokimab-gruppen og 78% i placebogruppen. De fleste bivirkninger var milde eller moderate, og SAEs blev rapporteret hos 7% i depemokimab-gruppen og 10% i placebogruppen. Ingen af de alvorlige bivirkninger blev vurderet som relateret til studiemedicinen, og der blev ikke rapporteret dødsfald.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasopharyngitis (13% i depemokimab-gruppen vs. 21% i placebo), COVID-19 (15% i begge grupper) og hovedpine (8% i begge grupper). Forekomsten af bivirkninger, der førte til permanent seponering af studiemedicin eller udtræden af studiet, var lav og ens i begge grupper (<1%).

Bivirkninger af særlig interesse (AESI), såsom allergiske reaktioner (type I hypersensitivitet, inkl. anafylaksi), type III hypersensitivitetsreaktioner (immunkompleks sygdom/vasculitis), lokale injektionsreaktioner og QTc-forlængelse, blev rapporteret sjældent og var milde eller moderate. Ingen deltagere oplevede anafylaksi eller type III hypersensitivitetsreaktioner. Lokale injektionsreaktioner blev rapporteret hos 2% i depemokimab-gruppen og <1% i placebogruppen [5, 9].

### **5.2.3 Effekt og sikkerhed: MENSA**

#### **Årlig rate af klinisk signifikante astmaeksacerbationer**

Mepolizumab, administreret enten intravenøst (75 mg) eller subkutant (100 mg) hver 4. uge i 32 uger til patienter med svær eosinofil astma, reducerede signifikant den årlige eksacerbationsrate sammenlignet med placebo. Den årlige eksacerbationsrate var 1,74 pr. patient i placebogruppen, 0,93 pr. patient i den intravenøse mepolizumab-gruppe (47 % reduktion,  $p < 0,001$ ) og 0,83 pr. patient i den subkutane mepolizumab-gruppe (53 % reduktion,  $p < 0,001$ ) [6, 10].

#### **Ændring fra baseline i SGRQ score ved uge 32**

Efter 32 ugers behandling oplevede patienter, der fik mepolizumab, en signifikant større forbedring i SGRQ-score sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige forbedring fra baseline var 6,4 point større i den intravenøse mepolizumab-gruppe og 7,0 point større i den subkutane mepolizumab-gruppe end i placebogruppen ( $p < 0,001$  for begge sammenligninger) [6, 10].

#### **Ændringen fra baseline i ACQ-5 score ved uge 32**

Mepolizumab-behandling gav en signifikant forbedring i astmakontrol sammenlignet med placebo. Ved baseline havde alle grupper ACQ-5-scoringer, der indikerede ukontrolleret astma (placebo: 2,28; mepolizumab IV: 2,12; mepolizumab SC: 2,26). Efter 32 uger var den gennemsnitlige ændring fra baseline  $-0,50$  i placebogruppen,  $-0,92$  i den intravenøse mepolizumab-gruppe og  $-0,94$  i den subkutane gruppe. Behandlingsforskellen mod



placebo var  $-0,42$  for IV (95 % CI:  $-0,61$  til  $-0,23$ ;  $p < 0,001$ ) og  $-0,44$  for SC (95 % CI:  $-0,63$  til  $-0,25$ ;  $p < 0,001$ ) [6, 10].

#### **Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> ved uge 32.**

Efter 32 ugers behandling var den gennemsnitlige stigning i præ-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> fra baseline 100 ml større i den intravenøse mepolizumab-gruppe og 98 ml større i den subkutane mepolizumab-gruppe sammenlignet med placebo. Begge forskelle var statistisk signifikante ( $p = 0,02$  for IV og  $p = 0,03$  for SC) [6, 10].

#### **Rate af eksacerbationer der kræver indlæggelse eller akutmodtagelse**

Eksacerbationer, der krævede hospitalsindlæggelse eller besøg på akutmodtagelse (emergency department, ED), blev reduceret ved behandling med mepolizumab sammenlignet med placebo. Den årlige rate af sådanne eksacerbationer var 0,20 pr. patient i placebogruppen, 0,14 pr. patient i den intravenøse mepolizumab-gruppe (32 % reduktion,  $p = 0,30$ ) og 0,08 pr. patient i den subkutane mepolizumab-gruppe (61 % reduktion,  $p = 0,02$ ) [6, 10].

#### **Bivirkninger**

Mepolizumab blev generelt godt tolereret, og bivirkningsprofilen var sammenlignelig med placebo. Den samlede forekomst af bivirkninger var høj i alle grupper: 83 % i placebogruppen, 84 % i den intravenøse mepolizumab-gruppe og 78 % i den subkutane gruppe. De fleste bivirkninger var milde til moderate. Lægemiddelrelaterede bivirkninger forekom hos 16 % (placebo), 17 % (IV) og 20 % (SC). Alvorlige bivirkninger (SAEs) blev rapporteret hos 14 % i placebogruppen, 7 % i IV-gruppen og 8 % i SC-gruppen, og kun få blev vurderet som relateret til behandling. Ét dødsfald indtraf i placebogruppen og var ikke relateret til studiemedicinen [6, 10].

De hyppigst rapporterede bivirkninger omfattede infektioner som nasopharyngitis (17–24 %), øvre luftvejsinfektion (12–14 %), sinusitis (6–9 %) og bronkitis (5–9 %). Andre almindelige bivirkninger var hovedpine (17–24 %), astmaforværring (7–15 %), oropharyngeal smerte (4–8 %), rygsmerter (4–7 %) og artralgi (5–6 %). Gastrointestinale symptomer som diarré og kvalme forekom hos 2–6 %. Hudreaktioner var hyppigere ved subkutan administration (16 %), herunder eksem og kløe, mens injektionsstedreaktioner forekom hos 9 % i SC-gruppen mod 3–4 % i IV og placebo. Hypersensitivitetsreaktioner var sjældne (ca. 2 %), og der blev ikke observeret anafylaksi [6, 10].

Immunogenicitet blev registreret hos 2–5 % af patienterne, men ingen havde neutraliserende antistoffer, og der var ingen klinisk betydning. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedssignaler, og der var ingen øget risiko for alvorlige infektioner, malignitet eller anafylaksi. Samlet set var mepolizumab godt tolereret med en bivirkningsprofil, der var konsistent med tidligere studier og sammenlignelig med placebo [6, 10].

### **5.2.4 Effekt og sikkerhed: MUSCA**

#### **Ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 24**



Det primære endepunkt var ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 24.

Resultaterne viste, at patienter behandlet med mepolizumab opnåede en gennemsnitlig forbedring i SGRQ total score på -15,6 (SE 1,0) sammenlignet med -7,9 (SE 1,0) for placebo. Den justerede behandlingsforskel var -7,7 (95% CI: -10,5 til -4,9;  $p < 0,0001$ ) til fordel for mepolizumab. Forbedringen oversteg den minimale klinisk relevante forskel (MCID) på 4 point, hvilket indikerer en klinisk meningsfuld forbedring i livskvalitet [7, 11].

#### **Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> ved uge 24**

Ændringen fra baseline i præ-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> (Forceret Ekspiratorisk Volumen i 1. sekund) ved uge 24 blev undersøgt som et centralt sekundært endepunkt.

Resultaterne viste, at patienter behandlet med mepolizumab opnåede en gennemsnitlig forbedring i præ-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> på 176 mL (least squares mean, SE 26,1) ved uge 24, sammenlignet med en forbedring på 56 mL (SE 26,2) i placebogruppen. Den justerede behandlingsforskel var således 120 mL (95% CI: 47 til 192;  $p = 0,001$ ) til fordel for mepolizumab. Forbedringen var statistisk signifikant og blev observeret allerede fra uge 4 og opretholdt gennem hele behandlingsperioden [7, 11].

#### **Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 24**

Ændringen fra baseline i ACQ-5 score ved uge 24 blev undersøgt som et centralt sekundært endepunkt.

Resultaterne viste, at patienter behandlet med mepolizumab opnåede en gennemsnitlig forbedring i ACQ-5 score på -0,80 (least squares mean, SE 0,064) ved uge 24, sammenlignet med en forbedring på -0,40 (SE 0,064) i placebogruppen. Den justerede behandlingsforskel var således -0,40 (95% CI: -0,58 til -0,22;  $p < 0,001$ ) til fordel for mepolizumab. Forbedringen var statistisk signifikant og blev observeret allerede fra uge 4 og opretholdt gennem hele behandlingsperioden [7, 11].

#### **Frekvens af klinisk signifikante eksacerbationer**

Frekvensen af klinisk signifikante eksacerbationer blev undersøgt hos patienter med svær eosinofil astma, der blev behandlet med mepolizumab 100 mg subkutant hver 4. uge som tillæg til standardbehandling, sammenlignet med placebo.

Den årlige rate af klinisk signifikante eksacerbationer var 1,21 pr. patient år i placebogruppen og 0,51 pr. patient år i mepolizumab-gruppen, svarende til en rate ratio på 0,42 (95% CI: 0,31 til 0,56;  $p < 0,001$ ). Dette svarer til en 58% reduktion i eksacerbationsraten for patienter behandlet med mepolizumab sammenlignet med placebo [7, 11].

#### **Rate af eksacerbationer der kræver indlæggelse eller akutmodtagelse**

For eksacerbationer, der krævede hospitalsindlæggelse eller akutmodtagelse, var den årlige rate 0,10 i placebogruppen og 0,03 i mepolizumab-gruppen (rate ratio 0,32; 95% CI: 0,12 til 0,90;  $p = 0,031$ ) [7, 11].

#### **Bivirkninger**



Andelen af patienter, der oplevede mindst én bivirkning under behandlingen, var 74% i placebogruppen og 70% i mepolizumab-gruppen. Andelen af patienter med bivirkninger vurderet som relateret til studiemedicinen var 9% for placebo og 11% for mepolizumab. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 8% i placebogruppen og 5% i mepolizumab-gruppen. Der blev ikke rapporteret dødsfald i nogen af grupperne [7, 11].

De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 5\%$  i en af grupperne) var hovedpine, nasopharyngitis, rygsmærter, øvre luftvejsinfektion, artralgi, astmaforværring, sinusitis, oropharyngeal smerte, træthed, nasal kongestion, bronkitis, kvalme, rhinitis og muskelspasmer. Forekomsten af disse bivirkninger var generelt sammenlignelig mellem grupperne.

Alvorlige bivirkninger omfattede primært astmaforværring og infektioner (fx appendicitis, cellulitis, rotavirus gastroenteritis, laryngitis, lokaliseret infektion, lunge infektion, sinusitis, staphylococcal bacteraemia). Enkelte tilfælde af vaskulitis, hypotension, hypertension, vena subclavia trombose og myokardie iskæmi blev også rapporteret. Der var ingen alvorlige bivirkninger, der blev vurderet som relateret til mepolizumab af investigator, bortset fra ét tilfælde af vaskulitis i placebogruppen [7, 11].

Lokale injektionsstedsreaktioner blev rapporteret hos 2% (placebo) og 3% (mepolizumab). Systemiske reaktioner (herunder allergiske og ikke-allergiske) blev rapporteret hos under 1% i begge grupper. Der blev rapporteret ét tilfælde af anafylaksi i placebogruppen, men ingen i mepolizumab-gruppen [7, 11].

Infektioner var den hyppigst rapporterede bivirkningskategori, men forekomsten var sammenlignelig mellem grupperne (45% placebo, 41% mepolizumab). Alvorlige infektioner forekom hos 2% (placebo) og 1% (mepolizumab). Opportunistiske infektioner var sjældne (under 1% i begge grupper) [7, 11].

Forekomsten af anti-mepolizumab antistoffer var lav (2-4%), og der blev ikke påvist neutraliserende antistoffer.

Samlet set havde mepolizumab en bivirkningsprofil, der var sammenlignelig med placebo, uden nye eller uventede sikkerhedssignaler.

### **5.2.5 Forskellen i definitioner af endepunkter mellem studierne**

Der er ingen forskelle i definitionen af de anvendte endepunkter for hhv. SWIFT-1 & 2, MENSA og MUSCA.

### **5.2.6 Syntesemethode**

Den komparative analyse mellem depemokimab og mepolizumab blev udført ved hjælp af en netværksmetaanalyse (NMA), da direkte head-to-head studier ikke var tilgængelige. NMA blev valgt som den mest passende metode til at syntetisere evidens fra randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), med placebo som fælles komparator. Data for depemokimab blev hentet fra SWIFT-1 og SWIFT-2 studierne, mens data for mepolizumab stammede fra MUSCA og MENSA-studierne.



I denne NMA er der anvendt en Bayesiansk metode til at kombinere resultater fra alle relevante studier og beregne sandsynligheden for behandlingseffekterne. Metoden gør det muligt både at inkludere direkte sammenligninger og indirekte sammenligninger via fælles komparatorer som placebo eller standardbehandling. Resultaterne præsenteres som et samlet effektestimat med et 95% Bayesiansk troværdighedsinterval (CrI). Et 95% CrI angiver, at der baseret på data og modellen er 95% sandsynlighed for, at den sande effekt ligger inden for intervallet, hvilket giver en mere intuitiv forståelse af usikkerheden end traditionelle frekventistiske intervaller. Der rapporteres ikke p-værdier, da Bayesianiske analyser ikke bygger på nulhypotesetests. I stedet vurderes sandsynligheden og størrelsen af behandlingseffekterne direkte ud fra deres fordelinger. Dette er standard praksis for Bayesiske analyser.

Analyserne blev udført ved hjælp af både fixed-effects (FE) og random-effects (RE) modeller, implementeret via multnma-pakken i R med STAN-interface til Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simuleringer. Justeringer for kovariater, herunder alder, køn, ICS-dosis ved baseline, FEV1-niveau ved baseline og OCS-brug ved baseline, blev anvendt til at reducere bias og tage højde for forskelle i effektmodifikatorer.

NMA'en kombinerede direkte evidens (f.eks. depemokimab vs. placebo, mepolizumab vs. placebo) og indirekte evidens (f.eks. depemokimab vs. mepolizumab via placebo) for at estimere relative behandlingseffekter. Antagelser om transitivitet, homogenitet og konsistens blev testet for at sikre netværkets validitet. Begrænsninger inkluderer forskelle i patientpopulationer og manglende evne til at justere for alle potentielle effektmodifikatorer, hvilket kan påvirke resultaternes robusthed.

Yderligere information om den komparative analyse findes i Appendix C.

## 5.2.7 Resultater fra den komparative analyse

### Årlig rate af astma eksacerbationer, AAER

Ved sammenligning af de to modeller havde FE-modellen en DIC (deviance-informationskriterium) på 1440,8, mens RE-modellen havde en DIC på 1438,3, hvilket resulterede i, at FE-modellen opnåede en bedre modeltilpasning i forhold til modelkompleksitet baseret på NICE DSU 3-retningslinjen [12]. Dette understreges yderligere af, at  $\tau$  var relativt lille sammenlignet med den usikkerhed, der er forbundet med behandlingseffekten. Depemokimab var statistisk signifikant bedre end placebo, og depemokimab var associeret med en non-statistisk signifikant forskel sammenlignet med mepolizumab (IRR: 1,01 95%CrI 0,78 til 1,29). Depemokimab er altså sammenligneligt med mepolizumab.

**Tabel 4: Modeltilpasning - AAER**

Model	Deviance	pD	DIC	$\tau$ 95% CrI
NMA-FE	1416	24,8	1440,8	
NMA-RE	1406,5	31,8	1438,3	0,14 (0,02; 0,36)

pD: posterior deviance/effektivt antal parametre, DIC: deviance-informationskriterium, FE: fixed effekt, RE: random effekt, NMA: netværksmetaanalyse,  $\tau$ : heterogenitet mellem studier, CrI: troværdighedsinterval.



### Svære AAER som kræver hospitalsindlæggelse

Ved sammenligning af de to modeller havde FE-modellen en DIC på 188,2, mens RE-modellen havde en DIC på 183,3, hvilket resulterede i, at RE-modellen opnåede en numerisk bedre modeltilpasning, men stadig inden for grænsen for at betragte modeltilpasningerne som sammenlignelige (dog kun med en margin på 0,1 DIC-point). Desuden havde RE modellen numerisk bedret fit med en lavere DIC end FE modellen. Begge modeller var stadig inden for  $\tau$  cirka 50% af usikkerheden forbundet med den relative behandlingseffekt. Ingen statistisk signifikante forskelle blev observeret ved sammenligning af depemokimab med mepolizumab. Depemokimab var forbundet med en IRR over 1 ved sammenligning med mepolizumab (IRR: 1,03, 95 % CrI [0,14 til 7,63]), men denne IRR var ikke statistisk signifikant.

**Tabel 5: Modeltilpasning – AAER som kræver hospitalsindlæggelse**

Model	Deviance	pD	DIC	$\tau$ 95% CrI
NMA-FE	168,9	19,2	188,2	
NMA-RE	161,0	22,3	183,3	0,57 (0,15; 1,76)

pD: posterior deviance/effektivt antal parametre, DIC: deviance-informationskriterium, FE: fixed effects, RE: random effects, NMA: netværksmetaanalyse,  $\tau$ : heterogenitet mellem studier, CrI: troværdighedsinterval.

### ACQ score - ændring fra baseline

Ved sammenligning af de to modeller havde FE-modellen en DIC på 765,6 mod RE-modellen med en DIC på 765,9. Da forskellen i DIC er mindre end 5-point blev FE-modellen valgt. Dette understreges yderligere af, at  $\tau$  er relativt lille sammenlignet med usikkerheden i forbindelse med behandlingseffekten. Depemokimab viste en statistisk signifikant mindre forbedring i ACQ-score sammenlignet med mepolizumab (forskelle = 0,35, 95 % CrI [0,10 til 0,58]).

**Tabel 6: Modeltilpasning - ACQ score**

Model	Deviance	pD	DIC	$\tau$ 95% CrI
NMA-FE	737,2	35,8	773	
NMA-RE	709,7	44,9	754,6	0,19 (0,10; 0,36)

pD: posterior deviance/effektivt antal parametre, DIC: deviance-informationskriterium, FE: fixed effects, RE: random effects, NMA: netværksmetaanalyse,  $\tau$ : heterogenitet mellem studier, CrI: troværdighedsinterval.

### SGRQ score - ændring fra baseline

Ved sammenligning af de to modeller havde FE-modellen en DIC på 744,9, mens RE-modellen havde en DIC på 745,5, hvilket resulterede i, at FE-modellen opnåede en bedre modeltilpasning i forhold til modelkompleksitet baseret på NICE DSU 3-retningslinjen [12]. Dette understreges yderligere af, at  $\tau$  var relativt lille sammenlignet med den usikkerhed, der er forbundet med behandlingseffekten. Ved sammenligning med mepolizumab viste depemokimab en statistisk signifikant større reduktion i SGRQ-score (forskelle = 3,66, 95 % CrI [0,37 til 7,02]).



**Tabel 7: Modeltilpasning - SGRQ**

Model	Deviance	pD	DIC	$\tau$ 95% CrI
NMA-FE	730,2	14,8	744,9	
NMA-RE	730,5	15,1	745,5	1,00 (0,06; 4,36)

pD: posterior deviance/effektivt antal parametre, DIC: deviance-informationskriterium, FE: fixed effects, RE: random effects, NMA: netværksmetaanalyse,  $\tau$ : heterogenitet mellem studier, CrI: troværdighedsinterval.

#### **Præ-bronkodilatator, FEV1 - ændring fra baseline**

Sammenlignet med de to modeller havde FE-modellen en DIC på 710,9 og RE-modellen en DIC på 705,1, hvilket resulterede i, at FE-modellen foretrakkes, da forskellen i DIC er mindre end 5 point.

Depemokimab var statistisk signifikant dårligere sammenlignet med mepolizumab (forskelle = -0,10 [95 % CrI: -0,18 til 0,01]) i præ-bronkodilatator FEV1.

**Tabel 8: Modeltilpasning - Præ-bronkodilatator FEV1**

Model	Deviance	pD	DIC	$\tau$ 95% CrI
NMA-FE	710,9	13,5	724,5	
NMA-RE	705,1	17,7	722,8	0,03 (0,00; 0,11)

pD: posterior deviance/effektivt antal parametre, DIC: deviance-informationskriterium, FE: fixed effects, RE: random effects, NMA: netværksmetaanalyse,  $\tau$ : heterogenitet mellem studier, CrI: troværdighedsinterval.

#### **Bivirkninger**

Ved sammenligning af de to modeller havde FE-modellen en DIC på 951,8, mens RE-modellen havde en DIC på 951,4. Baseret på NICE DSU 3 opnåede random effect-modellen ikke en forskel på mindst 5 point til fordel for fixed effect-modellen, hvilket antyder, at den øgede modelkompleksitet ikke resulterer i en signifikant bedre tilpasning. Derfor blev fixed-effect-modellen valgt. Dette understreges yderligere af, at  $\tau$  var relativt lille sammenlignet med den usikkerhed, der er forbundet med behandlingseffekten.

Depemokimab viste ingen statistisk signifikant forskel i risikoen for bivirkninger sammenlignet med placebo (OR = 0,85, 95 % CrI [0,60 til 1,20]) og mepolizumab (OR = 1,09, 95 % CrI [0,69 til 1,71]).

**Tabel 9: Modeltilpasning - bivirkninger**

Model	Deviance	pD	DIC	$\tau$ 95% CrI
NMA-FE	922,6	29,2	951,8	
NMA-RE	918,1	33,3	951,4	0,13 (0,01; 0,34)

pD: posterior deviance/effektivt antal parametre, DIC: deviance-informationskriterium, FE: fixed effects, RE: random effects, NMA: netværksmetaanalyse,  $\tau$ : heterogenitet mellem studier, CrI: troværdighedsinterval.

#### **Alvorlige bivirkninger, SAE**



Ved sammenligning af de to modeller havde FE-modellen en DIC på 388,4, mens RE-modellen havde en DIC på 388,1. Da DIC-forskellen for random effect-modellen ikke opnåede en forskel på 5 point sammenlignet med fixed effect-modellen, blev fixed effect-modellen valgt i overensstemmelse med NICE DSU 3. Dette understreges yderligere af, at  $\tau$  var relativt lille sammenlignet med den usikkerhed, der er forbundet med behandlingseffekten. Depemokimab var ikke forbundet med en statistisk signifikant reduktion i risikoen for at udvikle alvorlige bivirkninger (sAE) sammenlignet med mepolizumab (OR = 0,67, 95 % CrI [0,31 til 1,49]).

**Tabel 10: Modeltilpasning – alvorlige bivirkninger**

Model	Deviance	pD	DIC	$\tau$ 95% CrI
NMA-FE	358,2	30,2	388,4	
NMA-RE	352,1	36,0	388,1	0,25 (0,02; 0,59)

pD: posterior deviance/effektivt antal parametre, DIC: deviance-informationskriterium, FE: fixed effects, RE: random effects, NMA: netværksmetaanalyse,  $\tau$ : heterogenitet mellem studier, CrI: troværdighedsinterval.

Resultaterne fra både fixed- og random effects-modellerne er præsenteret i Appendix C. I Tabel 11 rapporteres den model, som havde det bedste fit og som derved er anvendt i ansøgningen.

**Tabel 11: Resultater fra den komparative analyse af Depemokimab vs. Mepolizumab for patienter med svær eosinofil astma.**

Endepunkter	Depemokimab vs. placebo	Mepolizumab vs. placebo	Resultat 95% CrI*
AAER, Årlig astma eksacerbationsrate	0,45 (0,38; 0,053)	0,44 (0,37; 0,53)	IRR: FE: 1,01, (0,78; 1,29)
AAER, svære eksacerbationer som kræver indlæggelse	0,34 (0,13; 0,85)	0,32 (0,13; 0,73)	IRR: RE: 1,03 (0,14; 7,63)
ACQ score	-0,08 (-0,26; 0,1)	-0,43 (-0,58; -0,27)	$\Delta$ RE: 0,35 (0,10; 0,58)
SGRQ score	-3,7 (-6,32; -1,1)	-7,38 (-9,47; -5,32)	$\Delta$ FE: 3,66 (0,37; 7,02)
Præ-bronkodilatator, FEV1	0,01 (-0,05; 0,08)	0,11 (0,05; 0,17)	$\Delta$ FE: - 0,10 (-0,18; - 0,01)
AE	0,85 (0,6; 1,2)	0,78 (0,57; 1,04)	OR: FE:1,09 (0,69;1,7)
SAEs	0,40 (0,21; 0,76)	0,59 (0,37; 0,94)	OR: FE: 0,67 (0,31; 1,49)

CrI: Credibility Interval, IRR: Incidence Rate Ratio, OR: Odds Ratio,  $\Delta$ : Absolutte forskel: disse refereres som ændring fra baseline (CFB).

Resultaterne fra den komparative analyse af depemokimab sammenlignet med mepolizumab viste, at der ikke var nogen statistisk signifikant forskel mellem de to behandlinger i reduktion af årlige astmaeksacerbationer, (AAER), hvilket indikerer, at de har en sammenlignelig effekt på håndteringen af astmaeksacerbationer. Der blev heller ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel i ændringen fra baseline i præ-



bronkodilatator FEV1, hvilket tyder på, at begge behandlinger giver lignende forbedringer i lungefunktionen.

Depemokimab viste en statistisk signifikant mindre forbedring i SGRQ-scoren sammenlignet med mepolizumab, hvilket indikerer, at mepolizumab har en større positiv effekt på patienternes sundhedsrelaterede livskvalitet. Placebogruppen i SWIFT havde en større forbedring i SGRQ sammenlignet med placebogruppen i MENSA og MUSCA. Med hensyn til sikkerhed viste depemokimab og mepolizumab en sammenlignelig sikkerhedsprofil, uden statistisk signifikante forskelle i risikoen for samlede bivirkninger eller alvorlige bivirkninger.

Samlet set demonstrerede depemokimab og mepolizumab sammenlignelig effekt i reduktion af astmaeksacerbationer og forbedring af lungefunktion, mens mepolizumab gav bedre forbedringer i livskvalitet. Begge behandlinger havde en sammenlignelig sikkerhedsprofil.



## 6. Referencer

1. Medicinrådet *Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske lægemidler til svær astma*. 2019.
2. (DSAR), D.S.A.R., *Dansk Svær Astma Register (DSAR)*.
3. Medicinrådet *Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende biologiske lægemidler til svær astma*. 2024.
4. Selskab, D.L. *Retningslinje for behandling af svær astma med biologiske lægemidler*. 2025.
5. Jackson, D.J., et al., *Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype*. *N Engl J Med*, 2024. **391**(24): p. 2337-2349.
6. Ortega, H.G., et al., *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(13): p. 1198-207.
7. Chupp, G.L., 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): p. 390-400.
8. *GSK Clinical study report for SWIFT-1 (data on file)*. 2024.
9. *GSK Clinical study report for SWIFT-2 (data on file)*. 2024.
10. *GSK Clinical study report for MENSA (data on file)*. 2014.
11. *GSK Clinical study report for MUSCA (data on file)*. 2016.
12. Sofia Dias, N.J.W., Alex J Sutton *NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 2: A GENERALISED LINEAR MODELLING FRAMEWORK FOR PAIRWISE AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIAL*. 2016.
13. Ortega, H.G., et al., *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(13): p. 1198-207.
14. Jackson, D.J., et al., *Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype*. *N Engl J Med*, 2024. **391**(24): p. 2337-2349.



# Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 12: Vigtigste karakteristika for SWIFT-1

Studienavn: SWIFT-1		NCT nummer: 04719832	
<b>Formål</b>		SWIFT-1 har til formål at undersøge effekten og sikkerheden af depemokimab 100 mg subkutant hver 26. uge som tillægsbehandling hos patienter med astma med en eosinofil fænotype, på trods af standardbehandling med medium til høj dosis ICS plus mindst én yderligere vedligeholdelsesbehandling.	
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>		Twice-yearly depemokimab in severe asthma with an eosinophilic phenotype. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. N Engl J Med. 2024;391(24):2337–2349. Jackson et al. (2024)	
<b>Studietype og - design</b>		Dette fase II-studie er udført på flere centre og anvender et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallelgruppe-design til at vurdere effektiviteten og sikkerheden af depemokimab hos deltagere med astma med en eosinofil fænotype, på trods af standardbehandling med medium til høj dosis inhalerede kortikosteroider plus mindst en yderligere vedligeholdelsesbehandling. Alle deltagere modtog interventionsbehandling som en tillægsbehandling, mens de fortsatte deres eksisterende astmabehandling gennem hele undersøgelsen.	
<b>Antal forsøgsdeltagere (n)</b>		464 forsøgsdeltagere blev inkluderet i studiet.	
<b>Primære inklusionskriterier</b>		<p>Deltagerne skulle desuden have en dokumenteret læge-diagnose af astma i mindst 2 år og en bekræftet historie med mindst 2 astmaforværringer, der krævede behandling med systemiske kortikosteroider (IM, IV eller oral) i 12 måneder op til besøg 1, trods brug af medium til høj dosis ICS. Derudover skulle de have eosinofil astma, dokumenteret ved enten en forhøjet perifer blod-eosinofiltælling på mindst 300 celler/<math>\mu</math>L inden for de sidste 12 måneder op til besøg 1 eller en optælling på mindst 150 celler/<math>\mu</math>L ved Screening besøg 1.</p> <p>Deltagere på 18 år og derover skulle kunne påvise vedvarende luftvejsobstruktion med en præ-bronkodilatator FEV1 på under 80 % af det forventede ved besøg 1. Deltagere i alderen 12–17 år skulle have en præ-bronkodilatator FEV1 på under 90 % af det forventede, eller et FEV1:FVC-forhold under 0,8 ved besøg 1. Endelig skulle de have dokumenteret evidens for luftvejereversibilitet eller hyperresponsivitet efter de kriterier, der er angivet i protokollen.</p> <p>Deltagerne skulle have et veldokumenteret behov for regelmæssig behandling med medium til høj dosis ICS i de 12 måneder op til besøg 1 (med eller uden vedligeholdelses-OCS) samt være under behandling med mindst ét yderligere controller-medikament ud over ICS i mindst 3 måneder. Vedligeholdelsesdosen af ICS skal være mindst 440 mcg FP HFA dagligt, eller klinisk tilsvarende. Deltagere,</p>	



---

	der behandles med medium dosis ICS, skulle desuden behandles med LABA for at opfylde inklusionskriterierne.
<b>Primære eksklusionskriterier</b>	Eksklusionskriterier omfattede tilstedeværelsen af en kendt forudeksisterende, klinisk vigtig lungesygdom udover astma, forudeksisterende parasitinfestation inden for 6 måneder før besøg 1, en kendt immundefekt udover den, der forklares ved brug af kortikosteroid som astmabehandling, eller tilstedeværelsen af andre tilstande, der kunne føre til forhøjede eosinofiler, såsom hypereosinofile syndromer.
<b>Intervention</b>	250 personer blev randomiseret til at modtage depemokimab 100mg subkutant administreret ved uge 0 og 26.
<b>Komparator(er)</b>	132 personer blev randomiseret til at modtage placebo 0.9% sodium klorid subkutant.
<b>Opfølgningstid</b>	52 uger
<b>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter</b>	<p><b>Primære endepunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger</li></ul> <p><b>Sekundære endepunkter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score ved uge 52</li><li>• Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52</li><li>• Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator forceret eksploratorisk volumen i ét sekund (FEV1) ved uge 52</li><li>• Ændring fra baseline i Asthma Daily Symptom Diary (ADSD) / Asthma Nightly Symptom Diary (ANSD) ugentlige gennemsnitsscore ved uge 52</li><li>• Årlig rate af eksacerbationer, der kræver indlæggelse og/eller besøg på skadestuen (ED) over 52 uger.</li></ul> <p><b>Eksplorative endepunkter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tid til første klinisk signifikante eksacerbation</li><li>• Responder-status for SGRQ totalscore ved uge 52 (responder defineret som en reduktion på <math>\geq 4</math> point fra baseline)</li><li>• Responder-status for ACQ-5 score ved uge 52 (responder defineret som en reduktion på <math>\geq 0,5</math> point fra baseline)</li><li>• Ændring fra baseline i antal natlige opvågninger på grund af astmasymptomer, der kræver brug af behovsmedicin (2-ugers gennemsnit)</li><li>• Ændring fra baseline i morgen peak-ekspiratorisk flow (PEF) (2-ugers gennemsnit)</li></ul>

---



- 
- Ændring fra baseline i daglige astmasymptomscore (2-ugers gennemsnit)
  - Ændring fra baseline i det gennemsnitlige antal tilfælde af behovsmedicinbrug pr. dag (2-ugers gennemsnit),
  - Gennemsnitligt antal dage med brug af orale kortikosteroider (OCS) over 52 uger

**Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:**

- Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger
- Ændring fra baseline i SGRQ score ved uge 52
- Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 52
- Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator, FEV1 ved uge 52
- Årlig rate af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelse (ED) over 52 uger

**Andre endepunkter:**

De sekundære endepunkter, Ændring fra baseline i Asthma Nightly Symptom eDiary (ANSD) ved uge 52 og Ændring fra baseline i Asthma Daily Symptom eDiary (ADSD) ved uge 52, blev inkluderet i studiet, men resultaterne er ikke inkluderet i denne ansøgning.

---

**Analysemetode**

En fast sekvens af hierarkisk testning blev anvendt for at sikre en stærk kontrol af type I fejl, der opstår som følge af multiplicitet relateret til det primære og de sekundære endepunkter. Dette vil blive gennemført ved hjælp af en stepdown-lukket testprocedure, hvor konklusionen for et endepunkt i det foruddefinerede hierarki afhænger af, at der er opnået statistisk signifikans for det foregående endepunkt i hierarkiet. For eksempel vil det primære endepunkt, depemokimab + SoC, blive sammenlignet med placebo + SoC på et tosidet 5%-niveau. Det næste endepunkt i hierarkiet (dvs. det første sekundære endepunkt) vil kun blive testet, hvis testen for det primære endepunkt er signifikant på det tosidede 5%-niveau. Testningen vil fortsætte ned gennem hierarkiet for de resterende endepunkter på samme måde, men kun hvis det foregående endepunkt i hierarkiet opnår statistisk signifikans.

Hierarkiet for de primære og sekundære endepunkter, der skal testes, er som følger:

1. Årlig rate af klinisk signifikante forværringer over 52 uger.
  2. Ændring fra baseline i SGRQ ved uge 52.
  3. Ændring fra baseline i ACQ-5 ved uge 52.
  4. Ændring fra baseline i klinisk præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 52.
  5. Ændring fra baseline i ANSD ved uge 52.
  6. Ændring fra baseline i ADSD ved uge 52.
-



- 
7. Årlig rate af forværringer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelsen over 52 uger.
- 

**Subgruppeanalyse  
r**

**Subgruppeanalyse for ændring i SGRQ total score baseret på baseline eosinofiltal**

- Deltagerne fra SWIFT-1 blev opdelt efter deres baseline eosinofiltal: <0,15 GI/L, ≥0,15 GI/L, <0,30 GI/L, ≥0,30 GI/L
- Repeated measures model (mixed model) med følgende kovariater: behandlingsgruppe, baseline ICS-dosis (medium/høj), eksacerbationshistorik (2, 3, 4+), geografisk region, baseline SGRQ total score, baseline præ-bronkodilatator FEV1 (%), besøg, besøg × baseline SGRQ, besøg × behandling, subgruppe (eosinofiltal), subgruppe × behandling og subgruppe × behandling × besøg.
- Subgruppeanalysen for baseline eosinofiltal var forhånds-specificeret i protokollen og den statistiske analyseplan (SAP).
- Subgruppeanalysen er udført med relevante kovariater og interaktioner for at sikre validitet. Resultaterne for subgrupperne var ikke statistisk signifikante, og konfidensintervallerne var brede, hvilket afspejler den begrænsede styrke i disse analyser.

**Subgruppeanalysen for ændring i SGRQ total score opdelt på baseline ACQ-5-score (<1,5 vs. ≥1,5)**

- Deltagerne fra SWIFT-1 og SWIFT 2 blev opdelt efter deres baseline ACQ-5-score i to grupper: <1,5 og ≥1,5.
- For ACQ-5-subgrupperne blev der tilføjet interaktioner mellem behandlingsgruppe og ACQ-5-kategori. Resultaterne blev præsenteret som least squares mean forskelle med 95% konfidensintervaller.
- Subgruppeanalysen for baseline ACQ-5-score (<1,5 vs. ≥1,5) blev udført post hoc.
- Studiet var ikke designet eller dimensioneret til at have statistisk styrke til at påvise forskelle i subgrupper. Subgruppeanalysen er derfor eksplorativ og skal tolkes med forsigtighed.

---

**Andre relevante  
oplysninger**

N/A

---



Tabel 13: Vigtigste karakteristika for SWIFT-2

Studienavn: SWIFT-2		NCT nummer: 04718103
<b>Formål</b>	SWIFT-2 har til formål at undersøge effekten og sikkerheden af depemokimab 100 mg subkutant hver 26. uge som tillægsbehandling hos patienter med astma med en eosinofil fænotype, på trods af standardbehandling med medium til høj dosis ICS plus mindst én yderligere vedligeholdelsesbehandling.	
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>	Twice-yearly depemokimab in severe asthma with an eosinophilic phenotype. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. N Engl J Med. 2024;391(24):2337–2349. Jackson et al. (2024)	
<b>Studietype og -design</b>	Dette fase II-studie er udført på flere centre og anvender et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallelgruppe-design til at vurdere effektiviteten og sikkerheden af depemokimab hos deltagere med astma med en eosinofil fænotype, på trods af standardbehandling med medium til høj dosis inhalerede kortikosteroider plus mindst en yderligere vedligeholdelsesbehandling. Alle deltagere modtog interventionsbehandling som en tillægsbehandling, mens de fortsatte deres eksisterende astmabehandling gennem hele undersøgelsen.	
<b>Antal forsøgsdeltagere (n)</b>	380 forsøgsdeltagere blev inkluderet i studiet.	
<b>Primære inklusionskriterier</b>	<p>Deltagerne skulle desuden have en dokumenteret læge-diagnose af astma i mindst 2 år og en bekræftet historie med mindst 2 astmaforværringer, der krævede behandling med systemiske kortikosteroider (IM, IV eller oral) i 12 måneder op til besøg 1, trods brug af medium til høj dosis ICS. Derudover skulle de have eosinofil astma, dokumenteret ved enten en forhøjet perifer blod-eosinofiloptylling på mindst 300 celler/<math>\mu</math>L inden for de sidste 12 måneder op til besøg 1 eller en optælling på mindst 150 celler/<math>\mu</math>L ved Screening besøg 1.</p> <p>Deltagere på 18 år og derover skulle kunne påvise vedvarende luftvejsobstruktion med en præ-bronkodilatator FEV1 på under 80 % af det forventede ved besøg 1. Deltagere i alderen 12–17 år skulle have en præ-bronkodilatator FEV1 på under 90 % af det forventede, eller et FEV1:FVC-forhold under 0,8 ved besøg 1. Endelig skulle de have dokumenteret evidens for luftvejereversibilitet eller hyperresponsivitet efter de kriterier, der er angivet i protokollen.</p> <p>Deltagerne skulle have et veldokumenteret behov for regelmæssig behandling med medium til høj dosis ICS i de 12 måneder op til besøg 1 (med eller uden vedligeholdelses-OCS) samt være under behandling med mindst ét yderligere controller-medikament ud over ICS i mindst 3 måneder. Vedligeholdelsesdosen af ICS skal være mindst 440 mcg FP HFA dagligt, eller klinisk tilsvarende. Deltagere,</p>	



---

	der behandles med medium dosis ICS, skulle desuden behandles med LABA for at opfylde inklusionskriterierne.
<b>Primære eksklusionskriterier</b>	Eksklusionskriterier omfattede tilstedeværelsen af en kendt forud eksisterende, klinisk vigtig lungesygdom udover astma, forud eksisterende parasitinfestation inden for 6 måneder før besøg 1, en kendt immundefekt udover den, der forklares ved brug af kortikosteroid som astmabehandling, eller tilstedeværelsen af andre tilstande, der kunne føre til forhøjede eosinofiler, såsom hypereosinofile syndromer.
<b>Intervention</b>	252 personer blev randomiseret til at modtage depemokimab 100mg subkutant administreret ved uge 0 og 26.
<b>Komparator(er)</b>	128 personer blev randomiseret til at modtage placebo 0.9% sodium klorid subkutant.
<b>Opfølgningstid</b>	52 uger
<b>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter</b>	<p><b>Primære endepunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger</li></ul> <p><b>Sekundære endepunkter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score ved uge 52</li><li>• Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52</li><li>• Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator forceret ekspiratorisk volumen i ét sekund (FEV1) ved uge 52</li><li>• Ændring fra baseline i Asthma Daily Symptom Diary (ADSD) / Asthma Nightly Symptom Diary (ANSN) ugentlige gennemsnitsscore ved uge 52</li><li>• Årlig rate af eksacerbationer, der kræver indlæggelse og/eller besøg på skadestuen (ED) over 52 uger.</li></ul> <p><b>Eksplorative endepunkter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tid til første klinisk signifikante eksacerbation</li><li>• Tid til første klinisk signifikante eksacerbation, der kræver indlæggelse og/eller skadestuebesøg</li><li>• Responder-status for SGRQ totalscore ved uge 52 (responder defineret som en reduktion på <math>\geq 4</math> point fra baseline)</li><li>• Responder-status for ACQ-5 score ved uge 52 (responder defineret som en reduktion på <math>\geq 0,5</math> point fra baseline)</li><li>• Ændring fra baseline i antal natlige opvågninger på grund af astmasymptomer, der kræver brug af behovsmedicin (2-ugers gennemsnit)</li></ul>

---



- 
- Ændring fra baseline i morgen peak-ekspiratorisk flow (PEF) (2-ugers gennemsnit)
  - Ændring fra baseline i daglige astmasymptomscore (2-ugers gennemsnit)
  - Ændring fra baseline i det gennemsnitlige antal tilfælde af behovsmedicinbrug pr. dag (2-ugers gennemsnit),
  - Gennemsnitligt antal dage med brug af orale kortikosteroider (OCS) over 52 uger

**Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:**

- Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger
- Ændring fra baseline i SGRQ score ved uge 52
- Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 52
- Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator, FEV1 ved uge 52
- Årlig rate af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelse (ED) over 52 uger

**Andre endepunkter:**

De sekundære endepunkter, Ændring fra baseline i Asthma Nightly Symptom eDiary (ANSD) ved uge 52 og Ændring fra baseline i Asthma Daily Symptom eDiary (ADSD) ved uge 52, blev inkluderet i studiet, men resultaterne er ikke inkluderet i denne ansøgning.

---

**Analysemetode**

En fast sekvens af hierarkisk testning blev anvendt for at sikre en stærk kontrol af type I fejl, der opstår som følge af multiplicitet relateret til det primære og de sekundære endepunkter. Dette vil blive gennemført ved hjælp af en stepdown-lukket testprocedure, hvor konklusionen for et endepunkt i det foruddefinerede hierarki afhænger af, at der er opnået statistisk signifikans for det foregående endepunkt i hierarkiet. For eksempel vil det primære endepunkt, depemokimab + SoC, blive sammenlignet med placebo + SoC på et tosidet 5%-niveau. Det næste endepunkt i hierarkiet (dvs. det første sekundære endepunkt) vil kun blive testet, hvis testen for det primære endepunkt er signifikant på det tosidede 5%-niveau. Testningen vil fortsætte ned gennem hierarkiet for de resterende endepunkter på samme måde, men kun hvis det foregående endepunkt i hierarkiet opnår statistisk signifikans.

Hierarkiet for de primære og sekundære endepunkter, der skal testes, er som følger:

1. Årlig rate af klinisk signifikante forværringer over 52 uger.
  2. Ændring fra baseline i SGRQ ved uge 52.
  3. Ændring fra baseline i ACQ-5 ved uge 52.
  4. Ændring fra baseline i klinisk præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 52.
  5. Ændring fra baseline i ANSD ved uge 52.
-



	6. Ændring fra baseline i ADSD ved uge 52.
	7. Årlig rate af forværringer, der kræver hospitalsindlæggelse og/eller besøg på akutmodtagelsen over 52 uger.
<b>Subgruppeanalyse</b>	<b>Subgruppeanalysen for ændring i SGRQ total score opdelt på baseline ACQ-5-score (&lt;1,5 vs. ≥1,5)</b>  Identisk med beskrivelsen for subgruppeanalysen i SWIFT-1.
<b>Andre relevante oplysninger</b>	Replikationsstudie af SWIFT-1

**Tabel 14: Vigtigste karakteristika for MENSA**

<b>Studienavn: MENSA</b>		<b>NCT nummer: 01691521</b>	
<b>Formål</b>	Formålet med MENSA-studiet var at undersøge effektiviteten og sikkerheden ved mepolizumab i doserne 75 mg intravenøst eller 100 mg subkutant hver fjerde uge sammenlignet med placebo. Studiet fokuserede på at vurdere, hvordan behandlingerne påvirkede hyppigheden af klinisk betydningsfulde eksacerbationer hos voksne og unge med svær, ukontrolleret og refraktær astma.		
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>	Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. Ortega HG, Liu MC, Bateman ED, et al. N Engl J Med. 2014;371(13):1198-1207. doi:10.1056/NEJMoa1403290.		
<b>Studietype og -design</b>	MENSA-studiet er et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, double-dummy, placebo-kontrolleret parallelgruppe-studie		
<b>Antal forsøgsdeltagere (n)</b>	576		
<b>Primære inklusionskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• I stand til at give skriftligt informeret samtykke før deltagelse i studiet.</li><li>• Minimum 12 år gammel ved besøg 1 og med en minimumsvægt på 45 kilogram (kg).</li><li>• Veldokumenteret behov for regelmæssig behandling med højdosis inhalationskortikosteroid (ICS) i de 12 måneder før besøg 1, med eller uden vedligeholdelsesbehandling med orale kortikosteroider (OCS).</li><li>• Aktuell behandling med en ekstra controller-medicin, udover ICS, i mindst 3 måneder, eller dokumenteret behandlings-svigt inden for de seneste 12 måneder med en ekstra controller-medicin i mindst 3 på hinanden følgende måneder.</li></ul>		



---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tidligere dokumentation for eosinofil astma eller stor sandsynlighed for eosinofil astma.</li><li>• Ved besøg 1 skal præ-bronkodilatator FEV1 være &lt;80 % (for deltagere <math>\geq 18</math> år), eller præ-bronkodilatator FEV1 &lt;90 % eller FEV1</li><li>• &lt;0,8 (for deltagere på 12-17 år).</li><li>• Tidligere bekræftet historie med to eller flere forværringer, der krævede behandling med systemisk kortikosteroid (CS).</li><li>• Mand eller egnet kvinde (kvinder i den fødedygtige alder skal forpligte sig til konsekvent og korrekt brug af en acceptabel præventionsmetode).</li><li>• Franske deltagere vil kun blive inkluderet, hvis de enten er tilknyttet eller berettigede til en kategori af social sikring.</li></ul>
<b>Primære eksklusionskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktive rygere eller tidligere rygere med en rygehistorik på <math>\geq 10</math> pakkeår.</li><li>• Tilstedeværelse af en kendt, forud eksisterende, klinisk vigtig lungesygdom udover astma.</li><li>• Aktuell kræftsygdom eller tidligere kræftsygdom inden for de seneste 12 måneder.</li><li>• Kendt, forud eksisterende, ustabil leverlidelse, skrumpelever eller kendte sygdomme i galdevejene.</li><li>• Kendt, forud eksisterende alvorlig eller klinisk betydningsfuld hjerte-kar-sygdom.</li><li>• Kendte, forud eksisterende andre samtidige klinisk betydningsfulde medicinske tilstande, som ikke er kontrolleret med standardbehandling.</li><li>• Deltagere med eosinofile sygdomme.</li><li>• QTc(F) <math>\geq 450</math> msek eller QTc(F) <math>\geq 480</math> msek.</li><li>• Historik med alkohol- eller stofmisbrug.</li><li>• Deltagere med kendt immundefekt.</li><li>• Deltagere, der har modtaget omalizumab inden for 130 dage før besøg 1 eller en anden monoklonal antistofbehandling (end Xolair) mod inflammatoriske sygdomme inden for 5 halveringstider før besøg 1.</li><li>• Deltagere, der har modtaget behandling med et eksperimentelt lægemiddel inden for de seneste 30 dage eller fem terminale halveringstider af det pågældende lægemiddel, afhængigt af hvilken periode der er længst.</li><li>• Deltagere med kendt allergi/intolerance over for et monoklonalt antistof eller biologisk lægemiddel.</li><li>• Deltagere, der er gravide eller ammer.</li></ul>

---



---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Deltagere med kendt manglende overholdelse af behandling med controller-medicin og/eller manglende evne til at følge lægens anbefalinger.</li><li>• Deltagere, der tidligere har deltaget i en undersøgelse med mepolizumab og modtaget forsøgsprodukt (inklusive placebo).</li></ul>
<b>Intervention</b>	191 Personer blev randomiseret til at modtage Mepolizumab 75 mg IV og 194 til at modtage Mepolizumab 100 mg SC
<b>Komparator(er)</b>	191 personer blev randomiseret til at modtage placebo IV og placebo SC
<b>Opfølgningstid</b>	32 uger
<b>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter</b>	<p><b>Primære endepunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Frekvens af klinisk signifikante astmaeksacerbationer</li></ul> <p><b>Sekundære endepunkter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Frekvens af eksacerbationer med hospitalisering eller akutmodtagelse.</li><li>• Frekvens af eksacerbationer med hospitalisering.</li><li>• Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 32.</li><li>• Ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uge 32.</li></ul> <p><b>Eksplorative endepunkter</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gennemsnitlig ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score ved uge 32</li><li>• Procentdel af patienter, der registrerer en gunstig behandlingsrespons vurderet ved patientens egen vurdering (Subject Rated Response to Therapy)</li><li>• Procentdel af patienter, der vurderes til at have en gunstig behandlingsrespons vurderet ved klinikerens vurdering (Clinician Rated Response to Therapy)</li><li>• Gennemsnitlig ændring fra baseline i dagligt forbrug af salbutamol/albuterol</li><li>• Gennemsnitlig ændring fra baseline i morgen-PEF (Peak Expiratorisk Flow)</li><li>• Gennemsnitlig ændring fra baseline i klinisk post-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> ved uge 32</li><li>• Gennemsnitligt antal dage med oral kortikosteroidbehandling for eksacerbationer</li><li>• Gennemsnitlig prednisolon (eller ækvivalent) eksponering pr. eksacerbation</li></ul>

---



---

**Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:**

- Frekvens af klinisk signifikante astmaeksacerbationer
- Frekvens af eksacerbationer med hospitalisering.
- Ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uge 32.
- Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 32.
- Ændring i Asthma Control Questionnaire (ACQ-5).

**Andre endepunkter:** N/A

---

**Analysemetode**

Multiplicitet blev kontrolleret ved en lukket testprocedure: multiple behandlingssammenligninger (mepolizumab 75 mg IV vs. placebo; 100 mg SC vs. placebo) blev håndteret med en ensidet Hochberg-procedure, og multiplicitet over endepunkter blev kontrolleret med en hierarkisk gatekeeping-tilgang (svarende til en trunkeret Hochberg-procedure med  $\gamma = 1$ ). Det samlede forsøgsvisse signifikansniveau blev bevaret ved ensidet 2,5% (tosidet 5%).

Både mepolizumab 75 mg IV og 100 mg SC blev sammenlignet med placebo for det primære endepunkt ved hjælp af en ensidet Hochberg-test med ensidet  $\alpha = 2,5\%$ . Signifikans blev erklæret, hvis begge test var signifikante ved det ujusterede ensidede 2,5% niveau, eller hvis mindst én test var signifikant ved det ujusterede ensidede 1,25% niveau.

Endepunkternes hierarki:

- Rate af klinisk betydende forværringer (primært endepunkt)
- Rate af klinisk betydende forværringer krævende indlæggelse (inkl. Intubering og indlæggelse på intensiv) eller akutbesøg
- Rate af klinisk betydende forværringer krævende indlæggelse
- Ændring fra baseline i klinisk præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 32
- Ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire score ved uge 32

Hvert efterfølgende hierarkiske endepunkt (dvs. det første nøglesekundære endepunkt og videre) blev kun testet, hvis begge behandling-vs-placebo sammenligninger var signifikante ved det ujusterede ensidede 2,5% niveau. Andre effektendepunkter var ikke omfattet af hierarkiet. For nøglesekundære endepunkter blev familie-wise type I-fejl også kontrolleret ved Hochberg-proceduren, og yderligere formelle test blev kun udført, hvis begge tests opfyldte det ujusterede ensidede 2,5% signifikanskriterium. Der blev ikke udført en formel hypotesetest mellem 75 mg IV og 100 mg SC doserne, da studiet ikke var designet til at demonstrere lighed, overlegenhed eller non-inferioritet mellem disse regimer.

---



Undergruppeanalyser	N/A
Andre relevante oplysninger	N/A

Tabel 15: Vigtigste karakteristika for MUSCA

<b>Studienavn: MUSCA</b>	<b>NCT nummer: 02281318</b>
<b>Formål</b>	Formålet med MUSCA-studiet er at vurdere effekten af mepolizumab 100 mg subkutant givet hver 4. uge i 24 uger sammenlignet med placebo på sundhedsrelateret livskvalitet (målt ved St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ total-score) hos voksne og unge med svær eosinofil astma.
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>	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. Chupp, G.L., Bradford, E.S., Albers, F.C., et al. (2017). The Lancet Respiratory Medicine.
<b>Studietype og -design</b>	Multicenter, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet, parallel-gruppe studie.
<b>Antal forsøgsdeltagere (n)</b>	551
<b>Primære inklusionskriterier</b>	<p>Alder: <math>\geq 12</math> år ved underskrift af samtykke (i lande hvor kun voksne kan inkluderes: <math>\geq 18</math> år).</p> <p>Behandling med højdosis inhalationssteroid (ICS) regelmæssigt i de sidste 12 måneder, med eller uden vedligeholdende orale kortikosteroider. Dosiskrav: <math>\geq 880</math> <math>\mu\text{g}/\text{dag}</math> fluticason ækvivalent for <math>\geq 18</math> år; <math>\geq 440</math> <math>\mu\text{g}/\text{dag}</math> for 12–17 år (lokal godkendt dosis for kombinationspræparater gælder).</p> <p>Aktuel behandling med et ekstra controller-lægemiddel i <math>\geq 3</math> måneder eller dokumenteret behandlingssvigt i de sidste 12 måneder (fx LABA, LTRA eller theophyllin).</p> <p>Eosinofil astma: tidl. dokumentation eller høj sandsynlighed for eosinofil astma jf. randomiseringskriterier.</p> <p>FEV1/luftflow: For <math>\geq 18</math> år: præ-bronkodilatator FEV1 <math>&lt; 80\%</math> af forventet (NHANES III) ved Visit 1. For 12–17 år: FEV1 <math>&lt; 90\%</math> af forventet eller FEV1/FVC <math>&lt; 0,8</math>.</p> <p>Eksacerbationer: <math>\geq 2</math> eksacerbationer behandlet med systemiske kortikosteroider i de sidste 12 måneder trods højdosis ICS. Ved</p>



---

	<p>vedligeholdende CS skal eksacerbationsbehandlingen være mindst fordoblet dosis.</p> <p>Køn: Mand eller fertil kvinde, som forpligter sig til effektiv prævention under forsøget og 4 måneder efter sidste dosis.</p> <p>Samtykke: Skriftligt informeret samtykke (12–17 år: assent + juridisk repræsentants samtykke). Skal kunne læse/forstå/udfylde studiemateriale.</p>
<b>Primære eksklusionskriterier</b>	<p>Rygning: Aktive rygere eller tidligere rygere med <math>\geq 10</math> pakkeår (og sluttet <math>&lt; 6</math> måneder før Visit 1).</p> <p>Andre luftvejssygdomme: Klinisk væsentlig lungesygdom udover astma (fx aktiv infektion, bronkiektasier, fibrose, Aspergillus, emfysem, kronisk bronchitis eller tidligere lungekræft).</p> <p>Kræft: Aktiv kræft eller kræft i remission <math>&lt; 12</math> måneder (undtagen lokal hudkræft helbredt ved resektion).</p> <p>Lever sygdom: Ustabil eller alvorlig leversygdom, cirrose eller relevante galdevejsabnormiteter (undtagen Gilbert eller asymptomatiske galdesten).</p> <p>Hjertekar: Alvorlig eller ustabil kardiovaskulær sygdom (fx EF <math>&lt; 30\%</math>, NYHA IV, nylig alvorligt hjertesvigt eller nylig angina).</p> <p>Andre større medicinske tilstande: Ustabil eller klinisk betydende endokrine, autoimmune, neurologiske, nyre-, tarm-, hæmatologiske eller andre system sygdomme.</p> <p>Andre eosinofile sygdomme: Tilstande som kan give forhøjede eosinofile (fx hypereosinofile syndromer, EGPA, eosinofil øsofagitis) eller parasitinfektion inden for 6 måneder.</p> <p>ECG: QTc(F) <math>\geq 450</math> ms (<math>\geq 480</math> ms ved grenblok).</p> <p>Misbrug: Alkohol- eller stofmisbrug inden for 2 år.</p> <p>Immundefekt: Kendt immundefekt (fx HIV), bortset fra steroidinduceret immunsuppression.</p> <p>Tidligere biologisk behandling: Omalizumab inden for 130 dage; andre monoklonale antistoffer inden for 5 halveringstider.</p> <p>Forsøgsbehandling: Deltagere, som har modtaget behandling med et lægemiddel under undersøgelse inden for 30 dage eller 5 terminale halveringstider af lægemidlet.</p> <p>Allergi: Allergi/intolerance over for monoklonale antistoffer/biologisk lægemiddel.</p> <p>Graviditet/amning: Gravide eller ammende; planlagt graviditet under forsøget udelukker også deltagelse. Urin-graviditetstest for fertile kvinder efter protokollen.</p> <p>Deltagere, som har kendt evidens for manglende adhærence til vedligeholdelsesbehandling og/eller manglende evne til at følge lægens anbefalinger</p>

---



---

	Tidligere deltagelse: Tidligere deltagelse i ethvert studie med mepolizumab og modtagelse af andet lægemiddel under undersøgelse (inklusive placebo).
<b>Intervention</b>	274 personer blev randomiseret til at modtage Mepolizumab 100 mg SC
<b>Komparator(er)</b>	277 personer blev randomiseret til at modtage placebo
<b>Opfølgningstid</b>	24 uger
<b>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter</b>	<p><b>Primært endepunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 24.</li></ul> <p><b>Sekundære endepunkter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 24</li><li>• Andel af personer der opnår en <math>\geq 4</math>-point eller større reduktion fra baseline i SGRQ ved uge 24</li><li>• Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ved uge 24</li></ul> <p><b>Eksplorative endepunkter</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 12.</li><li>• Andel af patienter, der opnår en reduktion på <math>\geq 4</math> point fra baseline i SGRQ total score ved uge 12.</li><li>• Ændring fra baseline i Asthma Symptom Utility Index (ASUI) score ved uge 24.</li><li>• Ændring fra baseline i Sino-nasal Outcomes Test-22 (SNOT-22) score ved uge 24.</li><li>• Andel af patienter, der opnår en ACQ-5 score <math>\leq 0,75</math> ved uge 24.</li><li>• Andel af patienter, der opnår en reduktion på <math>\geq 0,5</math> point fra baseline i ACQ-5 score ved uge 24.</li><li>• Ændring fra baseline i klinisk post-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> ved uge 24.</li><li>• Frekvens af klinisk signifikante eksacerbationer i løbet af 24-ugers behandlingsperioden.</li><li>• Frekvens af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse eller akutmodtagelse (ED) i løbet af 24-ugers behandlingsperioden.</li><li>• Tid til første klinisk signifikante eksacerbation.</li></ul> <p><b>Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ved uge 24</li></ul>

---



- 
- Ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 24.
  - Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> ved uge 24
  - Frekvens af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse eller akutmodtagelse (ED) i løbet af 24-ugers behandlingsperioden.
  - Frekvens af klinisk signifikante eksacerbationer i løbet af 24-ugers behandlingsperioden.

**Andre endepunkter:** N/A

---

## **Analysemetode**

### **Analysemetode – MUSCA-studiet**

Analysemetoden i MUSCA-studiet var designet til at sikre stringent kontrol af type I-fejl og robuste statistiske konklusioner for både primære og sekundære endepunkter. Det statistiske analysearbejde blev udført i overensstemmelse med en prædefineret hierarkisk teststrategi og omfattede både model-baserede analyser og omfattende sensitivitetsvurderinger

### **Overordnet signifikansniveau og multiplicitetskontrol**

Det samlede forsøgs-signifikansniveau blev bevaret ved tosidet 5% (ensidet 2,5%). Multiplicitet blev kontrolleret gennem en fast hierarkisk testprocedure, hvor hvert endepunkt kun blev testet, hvis det foregående havde opnået statistisk signifikans på det fastsatte niveau. Denne tilgang gav stærk kontrol af den familie-vise type I-fejl. Der blev ikke anvendt yderligere multiplicitetsprocedurer, da hierarkiet alene regulerede den inferentielle testning.

Hierarkisk struktur for formel hypotesetestning

Følgende prædefinerede rækkefølge blev anvendt:

1. Ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 24 (primært endepunkt)
2. Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV<sub>1</sub> ved uge 24
3. Andel af patienter med  $\geq 4$ -points reduktion i SGRQ total score ved uge 24
4. Ændring fra baseline i ACQ-5 score ved uge 24

Kun hvis det primære endepunkt var signifikant, blev testning af det næste endepunkt udført, og princippet gjaldt tilsvarende for hvert trin i hierarkiet. Endepunkter uden for hierarkiet – herunder fx eksacerbationsrater, SGRQ-domænescorer, post-bronkodilatator lungefunktion, patientrapporterede spørgeskemaer samt substudie-endepunkter – blev analyseret eksplorativt uden kontrol for type I-fejl.

### **Statistiske modeller og analysestrategi**

#### **Kontinuerte endepunkter**

Kontinuerte endepunkter (fx SGRQ, FEV<sub>1</sub>, ACQ-5) blev analyseret ved hjælp af en mixed-effect model for repeated measures (MMRM).

Modellen inkluderede følgende kovariater:

- Baselineværdi for det pågældende endepunkt
  - Region
-



- 
- Baseline oral kortikosteroid behandling
  - Antal eksacerbationer i det foregående år
  - Baseline % prædikeret FEV<sub>1</sub> (med undtagelse af direkte lungefunktions endepunkter) samt interaktioner mellem visit × baseline og visit × behandling.  
Alle data frem til og med uge 24 indgik i analysemodellen.

#### **Kategoriske endepunkter**

Responder analyser (fx  $\geq 4$ -points forbedring i SGRQ,  $\geq 0,5$ -points forbedring i ACQ-5) blev analyseret ved hjælp af logistisk regression, justeret for baselineværdier og samme kovariatstruktur som beskrevet for MMRM-analysen. Manglende værdier ved uge 24 blev klassificeret i den mindst gunstige kategori.

#### **Eksacerbationsanalyser**

Eksacerbationsrater blev analyseret ved hjælp af negativ binomial regression, justeret for region, baseline OCS-terapi, antal eksacerbationer i året før studiet samt baseline % prædikeret FEV<sub>1</sub>.

#### **Sensitivitetsanalyser**

For at vurdere robustheden af de primære og sekundære analyser blev følgende sensitivitetsanalyser gennemført:

- On-treatment analyser
- Flere multiple-imputation tilgange, herunder *Jump-to-Reference*, hvor manglende data efter udtræden blev håndteret baseret på placebo-fordelingen, når udtræden skyldtes manglende effekt eller bivirkninger.  
Disse analyser ændrede ikke studiehierarkiet og blev brugt som støtte for resultaternes stabilitet.

#### **Analysepopulationer**

Den primære analysepopulation var modificeret intention-to-treat-populationen (mITT), defineret som alle randomiserede patienter, der modtog mindst én dosis af studiemedicinen. Sikkerhedsanalyser blev udført på Safety-populationen, analyseret efter faktisk behandling. Der blev desuden gennemført per-protokol-analyser for det primære endepunkt samt særskilte populationer for kropsplethysmografi (bodybox-undersøgelse)- og fysisk aktivitets-substudierne.

#### **Manglende dosis-sammenligning**

Da MUSCA kun omfattede en enkelt aktiv dosis (mepolizumab 100 mg SC), blev der ikke udført formelle hypotesetest mellem doser, og studiet var ikke designet til at evaluere lighed, non-inferioritet eller overlegenhed mellem forskellige regimer.

---

<b>Undergruppeanalyser</b>	N/A
----------------------------	-----

---

<b>Andre relevante oplysninger</b>	N/A
------------------------------------	-----

---



## Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

Tabel 16: Effekresultater for SWIFT-1

Resultater af SWIFT-1 (NCT04719832)											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger	Depemokimab	250	0,46 (0,36; 0,58)	-0,65	-0,85; -0,45	<0,001	RR: 0,42	0,30; 0,59	<0,001	Generaliserede lineære model (negative binomial distribution)	[8]
	Placebo	132	1,11 (0,86; 1,43)								
Ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score ved uge 52	Depemokimab	250	-13,03 ± 1,11	-3,36	-7,11; 0,39	0,08	HR: 0,70	0,55; 0,90	0,005	Kaplan–Meier estimator, Cox proportional hazards model	[8]
	Placebo	132	-9,67 ± 1,54								
Ændring fra baseline i Asthma	Depemokimab	250	-0,82 ± 0,07	-0,04	-0,27; 0,18	0,69	N/A	N/A	N/A	Mixed effects	[8]



Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52	Placebo	132	-0,77 ± 0,09							model for repeated measurements	
Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator forceret ekspiratorisk volumen i ét sekund (FEV1) ved uge 52	Depemokimab	250	0,160 ± 0,026	0,001	-0,089; 0,088	0,991	N/A	N/A	N/A	Mixed effects model for repeated measurements	[8]
	Placebo	132	0,160 ± 0,036								
Ændring fra baseline i Asthma Daily Symptom Diary (ADSD) / Asthma Nightly Symptom Diary (ANSD) ugentlige gennemsnitsscore ved uge 52	Depemokimab	ADSD: 206/131	ADSD: -1,33 (0,101)	ADSD: -0,08	ADSD: -0,42; 0,26	ADSD: 0,647	ADSD: N/A	ADSD: N/A	ADSD: N/A	Repeated measures model	[8]
		ANSD: 185/95	ANSD: -1,39 (0,120)	ANSD: -0,09	ANSD: -0,50; 0,31	ANSD: 0,650	ANSD: N/A	ANSD: N/A	ANSD: N/A		
	Placebo	ADSD: 110/69	ADSD: -1,25 (0,140)								
		ANSD: 95/51	ANSD: -1,30 (0,168)								
Årlig rate af eksacerbationer, der kræver indlæggelse og/eller besøg på skadestuen (ED) over 52 uger (pooled)	Depemokimab	502	0,02 (0,01; 0,04)	-0,07	-0,11; -0,03	<0,001	RR: 0,28	0,13;0,61	<0,001	Negative binomial model, pooled analyse	[8]
	Placebo	260	0,09 (0,05; 0,15)								



data for SWIFT-1 og SWIFT-2)											
Tid til første klinisk signifikante eksacerbation	Depemokimab	250	32% havde event inden dag 365 (27%, 38%)	N/A	N/A	N/A	HR:0.56	0,40; 0,79	<0,001	Kaplan-Meier, Cox	[8]
	Placebo	132	47% (39%; 56%) havde event inden dag 365								
Responder-status for SGRQ total-score ved uge 52 (responder defineret som en reduktion på $\geq 4$ point fra baseline)	Depemokimab	240/224	63% responders	+6%	-6%, 18%	0,306	OR: 1,27	0,80; 2,02	0,306	Logistisk regressions model	[8]
	Placebo	128/114	57% responders								
Responder-status for ACQ-5 score ved uge 52 (responder defineret som en reduktion på $\geq 0,5$ point fra baseline)	Depemokimab	241/224	54% responders	-1%	-13%, 11%	0,842	OR: 0,95	0,60; 1,52	0,842	Logistisk regressions model	[8]
	Placebo	129/114	55% responders								
Ændring fra baseline i antal natlige opvågninger på grund af astmasymptomer, der	Depemokimab	N/A	-0,71 (0,951)	-0,01	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[8]
	Placebo	N/A	-0,70 (0,960)								



kræver brug af behovsmedicin (2-ugers gennemsnit)											
Ændring fra baseline i morgen peak-ekspiratorisk flow (PEF) (2-ugers gennemsnit)	Depemokimab	N/A	+15,20 (58,657) L/min	+0,83	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[8]
	Placebo	N/A	+14,37 (61,841) L/min								
Ændring fra baseline i daglige astmasymptomscore (2-ugers gennemsnit)	Depemokimab	N/A	-0,65 (1,076)	-0,29	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[8]
	Placebo	N/A	-0,36 (1,162)								
Ændring fra baseline i det gennemsnitlige antal tilfælde af behovsmedicinbrug pr. dag (2-ugers gennemsnit)	Depemokimab	N/A	+0,57 (1,129)	+0,95	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[8]
	Placebo	N/A	-0,38 (1,647)								
Gennemsnitligt antal dage med brug af orale kortikosteroider	Depemokimab	N/A	13,1 dage	-10,0 dage	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Deskriptiv statistik	[8]
	Placebo	N/A	23,1 dage								



(OCS) over 52  
uger

**Tabel 17: Effektræsultater for SWIFT-2**

Resultater af SWIFT-2 (NCT04718103)											
Effektmaal	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger	Depemokimab	252	0,56 (0,44; 0,70)	-0,52	-0,71; -0,3	<0,001	RR: 0,52	0,36; 0,73	<0,001	Generaliserede lineær model (negative binomial distribution)	[9]
	Placebo	128	1,08 (0,83; 1,41)								
Ændring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score ved uge 52	Depemokimab	252	-14,80 ± 1,04	-2,31	-5,84; 1,23	0,20	HR: 0,70	0,55; 0,90	0,005	Kaplan–Meier estimator, Cox proportional hazards model	[9]
	Placebo	128	-12,49 ± 1,46								
Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52	Depemokimab	252	-0,81 ± 0,07	-0,11	-0,33; 0,11	0,33	N/A	N/A	N/A	Mixed effects model for repeated	[9]
	Placebo	128	-0,70 ± 0,09								



										measurements	
Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator forceret ekspiratorisk volumen i ét sekund (FEV1) ved uge 52	Depemokimab	252	0,240 ± 0,029	0,056	-0,043; 0,154	0,267	N/A	N/A	N/A	Mixed effects model for repeated measurements	[9]
	Placebo	128	0,184 ± 0,041								
Ændring fra baseline i Asthma Daily Symptom Diary (ADSD) / Asthma Nightly Symptom Diary (ANSD) ugentlige gennemsnitsscore ved uge 52	Depemokimab	ADSD: 249/165	ADSD: -1,13 (0,080)	ADSD: -0,21	ADSD: -0,48; 0,07	ADSD: 0,138	ADSD: N/A	ADSD: N/A	ADSD: N/A	Repeated measures model	[9]
		ANSD: 232/131	ANSD: -1,18 (0,091)	ANSD: -0,21	ANSD: -0,52; 0,09	ANSD: 0,173	ANSD: N/A	ANSD: N/A	ANSD: N/A		
	Placebo	ADSD: 126/82	ADSD: -0,93 (0,112)								
		ANSD: 117/68	ANSD: -0,97 (0,127)								
Årlig rate af eksacerbationer, der kræver indlæggelse og/eller besøg på skadestuen (ED) over 52 uger (pooled data for SWIFT-1 og SWIFT-2)	Depemokimab	502	0,02 (0,01; 0,04)	-0,07	-0,11; -0,03	<0,001	RR: 0,28	0,13; 0,61	<0,001	Negative binomial model, pooled analyse	[9]
	Placebo	260	0,09 (0,05; 0,15)								



Tid til første klinisk signifikante eksacerbation	Depemokimab	252	33% (27%, 39%) havde event inden dag 365	N/A	N/A	<0,001	HR: 0,53	0,38; 0,74	<0,001	Cox proportional hazards model, Kaplan-Meier	[9]
	Placebo	128	51% (42%, 60%) havde event inden dag 365								
Tid til første klinisk signifikante eksacerbation, der kræver indlæggelse og/eller skadestuebesøg	Depemokimab	252	10 (4%) med event, 242 (96%) uden	65% reduktion	18%; 85%	0,016	HR: 0,36	0,15; 0,82	0,016	Cox proportional hazards model, Kaplan-Meier	[9]
	Placebo	128	13 (10%) med event, 115 (90%) uden								
Responder-status for SGRQ total score ved uge 52 (responder defineret som en reduktion på ≥4 point fra baseline)	Depemokimab	246/224	66% respondere	+1%	-11%; 13%	0,778	OR: 1,07	0,67; 1,71	0,778	Logistisk regressions model	[9]
	Placebo	124/116	65% respondere								
Responder-status for ACQ-5 score ved uge 52 (responder defineret som en)	Depemokimab	246/224	54% respondere	+1%	-12%; 14%	0,794	OR: 1,06	0,67; 1,69	0,794	Logistisk regressions model	[9]
	Placebo	124/116	53% respondere								



reduktion på $\geq 0,5$ point fra baseline)											
Ændring fra baseline i antal natlige opvågninger på grund af astmasymptomer, der kræver brug af behovsmedicin (2-ugers gennemsnit)	Depemokimab	N/A	-0,42 (0,978)	-0,11	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[9]
	Placebo	N/A	-0,31 (0,806)								
Ændring fra baseline i morgen peak-ekspiratorisk flow (PEF) (2-ugers gennemsnit)	Depemokimab	N/A	+33,84 (69,652) L/min	+29,48	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[9]
	Placebo	N/A	+4,36 (55,794) L/min								
Ændring fra baseline i daglige astmasymptomscore (2-ugers gennemsnit)	Depemokimab	N/A	-0,72 (1,158)	-0,10	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[9]
	Placebo	N/A	-0,62 (0,942)								
Ændring fra baseline i det gennemsnitlige antal tilfælde af behovsmedicinbrug	Depemokimab	N/A	+0,57 (1,129)	+0,95	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[9]
	Placebo	N/A	-0,38 (1,647)								



pr. dag (2-ugers gennemsnit)												
Gennemsnitligt antal dage med brug af orale kortikosteroider (OCS) over 52 uger	Depemokimab	N/A	16,9 dage	-2,6 dage	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Deskriptiv statistik	[9]
	Placebo	N/A	19,5 dage									

**Tabel 18: Effektræsultater MENSA**

Resultater af MENSA (NCT01691521)											
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Frekvens af klinisk signifikante eksacerbationer	Mepolizumab IV	191	0,93	-0,82 eksacerbationer/år	0,39; 0,71	<0,001	47% reduktion	0,39; 0,71	<0,001	Negativ binomial regression	[10]
	Mepolizumab SC	194	0,81	-0,94 eksacerbationer/år	0,35; 0,63	<0,001	53% reduktion	0,35; 0,63	<0,001		
	Placebo	191	1,75	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		



Frekvens af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse eller besøg på skadestue	Mepolizumab IV	191	0,14	-0,06 eksacerbationer/år	0,33; 1,41	0,299	32% reduktion	0,33; 1,41	0,299	Negativ binomial regression	[10]
	Mepolizumab SC	194	0,08	-0,12 eksacerbationer/år	0,18; 0,83	0,015	61% reduktion	0,18; 0,83	0,015		
	Placebo	191	0,20	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Frekvens af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse	Mepolizumab IV	191	0,06	-0,04 eksacerbationer/år	0,23; 1,66	0,234	39% reduktion	0,23; 1,66	0,234	Negativ binomial regression	[10]
	Mepolizumab SC	194	0,03	-0,07 eksacerbationer/år	0,11; 0,91	0,034	69% reduktion	0,11; 0,91	0,034		
	Placebo	191	0,10	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 32.	Mepolizumab IV	191	186 ± 32	100	13; 187	0,02	N/A	N/A	N/A	Mixed effects model	[10]
	Mepolizumab SC	194	183 ± 31	98	11; 184	0,03	N/A	N/A	N/A		
	Placebo	191	86 ± 31	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		



Ændring fra base-line i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uge 32	Mepolizumab IV	191	-15.4±1.2	-6,4	-9,7; -3,2	<0,001	N/A	N/A	N/A	ANCOVA-model	[10]
	Mepolizumab SC	194	-16.0±1.1	-7,0	-10,2; -3,8	<0,001	N/A	N/A	N/A		
	Placebo	191	-9,0±1,2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Ændring i Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score ved uge 32	Mepolizumab IV	191	-0,92 ± 0,07	-0,42	-0,61; -0,23	<0,001	N/A	N/A	N/A	Mixed-model, repeated-measures method	[10]
	Mepolizumab SC	194	-0,94 ± 0,07	-0,44	-0,63; -0,25	<0,001	N/A	N/A	N/A		
	Placebo	191	-0,50 ± 0,07	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Procentdel af patienter, der registrerer en gunstig behandlingsrespons vurderet ved patientens egen vurdering (Subject Rated Response to Therapy)	Mepolizumab IV	191	56%	+18%	N/A	N/A	1,59	1,11; 2,30	0,012	Proportional odds model	[10]
	Mepolizumab SC	194	60%	+22%	N/A	N/A	2,51	1,74; 3,62	<0,001		
	Placebo	191	38% (Signifikant + Moderat forbedret)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Procentdel af patienter, der vurderes	Mepolizumab IV	191	55 %	N/A	N/A	N/A	2,10	1,49; 2,96)	<0,001	Proportional odds model	[10]



til at have en gunstig behandlingsrespons vurderet ved klinikerens vurdering (Clinician Rated Response to Therapy)	Mepolizumab SC	194	57 %	N/A	N/A	N/A	3,29	2,34; 4,63	<0,001		
	Placebo	191	38 %	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Gennemsnitlig ændring fra baseline i dagligt forbrug af salbutamol/ albuterol (ændring fra baseline, ved lejlighed/dag)	Mepolizumab IV	191	-0,7	-0,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Mixed Model Repeated Measures	[10]
	Mepolizumab SC	194	-0,8	-0,2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
	Placebo	191	-0,6 (ved uge 32)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Gennemsnitlig ændring fra baseline i morgen-PEF (Peak Ekspiratorisk Flow)	Mepolizumab IV	191	+22,9	+21,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Mixed Model Repeated Measures	[10]
	Mepolizumab SC	194	+29,5	+27,7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
	Placebo	191	+1,8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Gennemsnitlig ændring fra baseline i klinisk post-bronkodilatator FEV <sub>1</sub> ved uge 32	Mepolizumab IV	191	+166	+145	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Mixed model repeated measures	[10]
	Mepolizumab SC	194	+184	+163	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		



	Placebo	191	+21	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Gennemsnitligt antal dage med oral kortikosteroidbehandling for eksacerbationer	Mepolizumab IV	191	11,1 dage (SD 12,06)	+0,7 dage	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Deskriptiv statistik	[10]
	Mepolizumab SC	194	11,1 dage (SD 12,44)	+0,7 dage	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
	Placebo	191	10,4 dage (SD 8,74)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Gennemsnitlig prednisolon (eller ækvivalent) eksponering pr. eksacerbation	Mepolizumab IV	191	253 mg (SD 256)	+15 mg	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Deskriptiv statistik	[10]
	Mepolizumab SC	194	246 mg (SD 246)	+8 mg	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
	Placebo	191	238 mg (SD 198)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		

**Tabel 19: Effektræsultater MUSCA**

Resultater af MUSCA (NCT02281318)											
Effektmaal	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		



Ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 24	Mepolizumab	274	-15,6 ± 1,0	-7,7	-10,5; -4,9	<0,0001	N/A	N/A	N/A	Two-siddet t-test	[11]
	Placebo	277	-7,9 ± 1,0								
Ændring fra baseline i præ-bronkodilatator FEV1 ved uge 24	Mepolizumab	274	176 ± 26,1	120	47; 192	0.001	N/A	N/A	N/A	Mixed effects model	[11]
	Placebo	277	56 ± 26.2								
Andel af patienter, der opnår en reduktion på ≥4 point fra baseline i SGRQ total score ved uge 24	Mepolizumab	274	73%	+18%	10%; 27%	<0.001	2.23	1,55; 3,22	<0,001	Logistisk regression	[11]
	Placebo	277	55%								
Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score ved uge 24.	Mepolizumab	274	-0,80 ± 0,064	-0,40	-0,58; -0,22	<0,001	N/A	N/A	N/A	Mixed effects model	[11]
	Placebo	277	-0,40 ± 0,064								
Ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 12	Mepolizumab	274	-7,2 (SE 0,91)	-5,7	-8,2; -3,2	<0,001	N/A	N/A	N/A	Mixed model repeated measures	[11]
	Placebo	277	-12,8 (SE 0,90)								
Andel af patienter, der opnår en	Mepolizumab	274	65% (178/273)	+9%	N/A	N/A	1,49	1,04; 2,12	0,028	Logistisk regression	[11]



reduktion på $\geq 4$ point fra baseline i SGRQ total score ved uge 12	Placebo	277	56% (153/275)							med kova-riater	
Ændring fra baseline i Asthma Symptom Utility Index (ASUI) score ved uge 24	Mepolizu-mab	232	0,133 (SE 0,0118)	0,071	0,038; 0,104	<0,001	N/A	N/A	N/A	Mixed mo-del repea-ted measu-res	[11]
	Placebo	238	0,062 (SE 0,0119)								
Ændring fra baseline i Sino-nasal Outcomes Test-22 (SNOT-22) score ved uge 24.	Mepolizu-mab	204	-9,5 (SE 1,11)	-5,9	-9,0; -2,8	<0,001	N/A	N/A	N/A	Mixed mo-del repea-ted measu-res	[11]
	Placebo	201	-3,5 (SE 1,11)								
Andel af patien-ter, der opnår en ACQ-5 score $\leq 0,75$ ved uge 24.	Mepolizu-mab	274	34% (94/274)	+9%	N/A	N/A	1,95	1,29; 2,94	0,001	Logistic re-gression med kova-riater	[11]
	Placebo	277	25% (68/276)								
Andel af patien-ter, der opnår en reduktion på $\geq 0,5$ point fra baseline i ACQ-5 score ved uge 24	Mepolizu-mab	274	59% (161/274)	+17%	N/A	N/A	1,98	1,40; 2,82	<0,001	Logistic re-gression med kova-riater	[11]
	Placebo	277	42% (116/276)								



Ændring fra baseline i klinisk post-bronkodilator FEV <sub>1</sub> ved uge 24	Mepolizumab	262	96 mL (SE 26,1)	68 mL	-5; 141	0,070	N/A	N/A	N/A	Mixed model repeated measures	[11]
	Placebo	251	28 mL (SE 26,6)								
Frekvens af klinisk signifikante eksacerbationer i løbet af 24-ugers behandlingsperioden	Mepolizumab	274	0,51	-0,70	N/A	N/A	0,42	0,31; 0,56	<0,001	Negativ binomial regression med kovariater	[11]
	Placebo	277	1,21								
Frekvens af eksacerbationer, der kræver hospitalsindlæggelse eller akutmodtagelse (ED) i løbet af 24-ugers behandlingsperioden	Mepolizumab	274	0,03	-0,07	N/A	N/A	0,32	0,12; 0,90	0,031	Negativ binomial regression med kovariater	[11]
	Placebo	277	0,10								
Tid til første klinisk signifikante eksacerbation	Mepolizumab	274	20,5% (ved uge 24)	-20,8%	N/A	N/A	HR: 0,37	0,27; 0,52	<0,001	Cox proportional hazards model, Kaplan-Meier	[11]
	Placebo	277	41,3% (ved uge 24)								



## Appendix C. Komparativ analyse af effekt

Den komparative analyse mellem depemokimab og mepolizumab blev udført ved hjælp af en netværksmetaanalyse (NMA). NMA blev valgt som den mest passende metode til at syntetisere evidens fra randomiserede kontrollerede forsøg (RCT'er) på grund af manglen på direkte head-to-head studier, der sammenligner disse to behandlinger. Valget af NMA er begrundet i tilgængeligheden af et robust evidensnetværk, hvor placebo fungerer som den fælles komparator på tværs af forsøg. Denne tilgang gør det muligt at sammenligne depemokimab og mepolizumab, samtidig med at forskelle i forsøgsdesign og patientpopulationer tages i betragtning. Metodologien følger anerkendte retningslinjer for udførelse af indirekte sammenligninger.

Evidensnetværket inkluderer depemokimab og mepolizumab, med placebo som den fælles komparator. Data for depemokimab stammer fra SWIFT-1 og SWIFT-2 studierne, mens data for mepolizumab stammer fra MUSCA og MENSA-studierne. Netværket sikrer, at 2 studier informerer hver sammenligning, hvilket reducerer usikkerhed i estimaterne af relative behandlingseffekter.

Både fixed-effect (FE) og random-effect (RE) modeller blev anvendt for at tage højde for variation på tværs af studier. Analyserne blev udført ved hjælp af multinma-pakken i R, med interface til STAN for Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simuleringer. I denne NMA er der brugt en Bayesiansk metode til at sammenligne behandlingerne. Den Bayesiske tilgang kombinerer resultaterne fra alle relevante studier i netværket og beregner den samlede sandsynlighed for, hvor stor effekten af hver behandling er. Metoden gør det muligt både at bruge direkte sammenligninger mellem behandlinger og indirekte sammenligninger via fælles komparatorer, som for eksempel placebo eller standardbehandling.

Resultaterne rapporteres som et samlet estimat for behandlingseffekten samt et 95% troværdighedsinterval (CrI). Et 95% CrI betyder, at der – baseret på data og modellen – er 95% sandsynlighed for, at den sande effekt ligger inden for dette interval. Det giver en mere intuitiv og direkte forståelse af usikkerheden omkring resultaterne, sammenlignet med traditionelle frekventistiske intervaller.

Der rapporteres ikke p-værdier i denne analyse. P-værdier bruges i frekventistisk statistik til at teste en nulhypotese, men dette er ikke grundlaget i en Bayesiansk tilgang. I stedet fokuserer den Bayesiske metode på sandsynlighedsfordelingen for behandlingernes effekter. Det betyder, at man kan vurdere både størrelsen og sandsynligheden for en given effekt uden at skulle teste mod en nulhypotese. Dette er i overensstemmelse med almindelig praksis for Bayesiske analyser og giver et mere direkte beslutningsrelevant grundlag.

NMA justerede for potentielle confoundere og effektmodifikatorer, herunder alder, køn, ICS-dosis ved baseline, FEV1-niveau ved baseline og OCS-brug ved baseline. Disse variabler blev identificeret som relevante baseret på univariat analyser, klinisk validering og



tidligere HTA-indsendelser. Justeringerne havde til formål at reducere bias og forbedre pålideligheden af estimaterne for behandlingseffekter.

Sensitivitetsanalyser blev udført for at evaluere effekten af at inkludere studier med OCS-afhængige patienter. Disse analyser havde til formål at vurdere robustheden af resultaterne og adressere potentielle bias forårsaget af heterogenitet i forsøgsdesign og populationer.

NMA-metodologien følger en generaliseret lineær modelleringsramme for parvise og netværksmetaanalyser af RCT'er. Analysen kombinerer direkte evidens (f.eks. depemokimab vs. placebo, mepolizumab vs. placebo) og indirekte evidens (f.eks. depemokimab vs. mepolizumab via placebo) for at estimere relative behandlingseffekter. Antagelserne om transitivitet, homogenitet og konsistens blev testet for at sikre netværkets validitet.

Ingen vægtningsteknikker, såsom Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) eller inverse probability weighting, blev anvendt i NMA. Justeringer for baseline-kovariater blev dog udført ved hjælp af regressionsmodellering inden for NMA-rammen.

Analysen anvendte ikke kompositte udfald. Individuelle udfald, såsom AAER, ASE, ACQ, SGRQ og Præ-BD FEV1, blev analyseret separat.

Visse studier og subpopulationer blev ekskluderet fra de komparative analyser baseret på foruddefinerede kriterier: Open-label og single-center studier blev ekskluderet fra basisanalysen på grund af potentiel bias. Studier, der anvender standardbehandling i stedet for placebo, blev ekskluderet for at opretholde konsistens i netværksstrukturen. Sensitivitetsanalyser blev udført for at evaluere effekten af disse eksklusioner.

Antagelserne om transitivitet, homogenitet og konsistens blev testet ved hjælp af etablerede statistiske metoder. Sensitivitetsanalyser blev udført for at vurdere robustheden af resultaterne under forskellige scenarier, herunder variationer i forsøgsdesign og populationskarakteristika.

NMA-metodologien er afhængig af strenge antagelser, som muligvis ikke altid er fuldt ud tilfredsstillende på grund af forskelle i patientpopulationer, dosering, administration eller samtidig medicinering på tværs af forsøg. Derudover kan manglende evne til at justere for alle potentielle prognostiske og effektmodificerende variabler introducere begrænsninger. Langsigtede udfald kan også påvirkes af umodne data på tværs af studier.



**Table 20: Komparativ analyse af studier, der sammenligner depemokimab med mepolizumab for patienter med svær eosinofil astma.**

Effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultatet anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
AAER, Årlig astma eksacerbationsrate	SWIFT-1 & 2, MENSA og MUSCA	N/A	N/A	N/A	FE: [IRR] 1,01  RE: [IRR] 1,01	FE: (0,78; 1,29)  RE: (0,67; 1,56)	N/A	Forskellen i effekt blev undersøgt ved brug af fixed effects og random effects. Den model med det bedste fit (DIC) blev valgt.	N/A
AAER, svære eksacerbationer som kræver indlæggelse	SWIFT-1 & 2, MENSA og MUSCA	N/A	N/A	N/A	FE: [IRR] 1,07  RE: [IRR] 1,03	FE: (0,29; 3,93)  RE: (0,14; 7,63)	N/A		N/A
SGRQ score	SWIFT-1 & 2, MENSA og MUSCA	N/A	N/A	N/A	FE: [Δ] 3,66  RE: [Δ] 3,62	FE: (0,37; 7,02)  RE: (-1,12; 8,22)	N/A		N/A
ACQ score	SWIFT-1 & 2, MENSA og MUSCA	N/A	N/A	N/A	FE: [Δ] 0,34  RE: [Δ] 0,35	FE: (-0,12; 0,85)  RE: (0,1; 0,58)	N/A		N/A



---

Præ-bronkodilator, FEV1	SWIFT-1 & 2, MENSA og MUSCA	N/A	N/A	N/A	FE: [Δ] - 0,1 RE: [Δ] - 0,11	FE: (-0,18; -0,01) RE: (-0,2; 0,01)	N/A	N/A
AE	SWIFT-1 & 2, MENSA og MUSCA	N/A	N/A	N/A	FE: [OR] 1,09 RE: [OR] 1,08	FE: (0,69; 1,7) RE: (0,62; 1,96)	N/A	N/A

---



# Appendix D. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

## D.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator

Der blev udarbejdet en omfattende systematisk litteratursøgning (SLR) for at indsamle publiceret evidens om effekt og sikkerhed fra kliniske studier af depemokimab samt alle biologiske lægemidler godkendt til behandling af svær astma. Formålet var at informere den indirekte sammenligning (ITC) af den komparative effekt og sikkerhed mellem depemokimab og andre relevante biologiske lægemidler.

Søgningerne omfattede en kombination af fritekst og kontrollerede vokabular termer, der var specifikke for hver database. Der blev ikke anvendt begrænsninger på udgivelsesdatoen for fuldtekstartikler i de elektroniske databasesøgninger. Da litteratursøgningerne var begrænset til respiratoriske biologiske lægemidler og biosimilære lægemidler af interesse inden for svær astma, var en yderligere tidsbegrænsning ikke nødvendig. Konferenceabstrakter indekseret i Embase (via Ovid.com) blev begrænset til dem, der var publiceret fra 2019 og frem, for at identificere nyligt publiceret evidens, som muligvis ikke havde tilknyttede fuldtekstpublikationer. Der blev ikke anvendt begrænsninger baseret på publikationssprog eller geografi i søgningerne.

Referencelisterne fra relevante systematiske litteraturgennemgange (SLR'er) eller metaanalyser, der blev identificeret gennem de elektroniske databasesøgninger og publiceret inden for de sidste fem år, blev manuelt gennemgået for at sikre, at ingen relevante studier blev overset. Derudover blev ClinicalTrials.gov-websitet gennemført for at identificere relevante igangværende studier og upublicerede datakilder.

### Elektroniske databasesøgninger

De elektroniske databaser, der blev søgt ved hjælp af OVID-plattformen, var:

- Embase: dækker indhold fra 1988 til nu, opdateres ugentligt
- Medline: inkluderer MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indekserede Citations
- EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects\* (DARE)

SLR-søgningen blev oprindeligt udført d. 22. august 2023 og opdateret d. 21. april 2025.

### Søgninger i grå litteratur

Søgninger blev udført for at indsamle relevant evidens fra konferencer, der ikke er indekseret i bibliografiske databaser. Følgende relevante kongresser blev søgt for evidens fra de seneste 6 år (2019–2025):

- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI)
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)



- American Thoracic Society (ATS)
- European Respiratory Society (ERS)
- American College for Rheumatology (ACR)
- American College of Chest Physicians (CHEST)
- Japanese Respiratory Society (JRS)†
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)

For denne ansøgning er fokus dog udelukkende på sammenligningen mellem depemokimab og mepolizumab, da mepolizumab anvendes som komparator i en dansk kontekst. Derfor er kun de studier, der er identificeret i SLR og relevante for denne specifikke sammenligning, inkluderet i ansøgningen.

**Tabel 21: Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen**

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
Embase	Embase.com	Ikke et kriterie	21.04.2025
Medline	Ovidsp.ovid.com	Ikke et kriterie	15.04.2025
Cochrane Database of Systemic Reviews	Cochranelibrary.com	Ikke et kriterie	15.04.2025
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	Cochranelibrary.com	Ikke et kriterie	15.04.2025

**Tabel 22: Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen**

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
Clinicaltrials.gov	Clinicaltrials.gov		21.04.2025

**Tabel 23 Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
N/A	N/A	N/A	N/A	N/A



### D.1.2 Søgestrategier

Nedenstående tabel beskriver søgestrategien anvendt i SLR.

**Tabel 24: Søgestrategi for Embase via Ovid**

Nr.	Forespørgsel	Resultat
1	exp asthma/	325,646
2	severe asthma.mp.	20,723
3	1 or 2	326,433
4	Mepolizumab/ or (mepolizumab or bosatria or nucala or 'sb 240563' or sb240563).ti,ab.	6,271
5	Dupilumab/ or (dupilumab or dupixent or 'regn 668' or regn668 or 'sar 231893' or sar231893).ti,ab.	9,626
6	Reslizumab/ or (reslizumab or cingaero or cingair or 'sch 55700' or sch55700).ti,ab.	2,061
7	Omalizumab/ or (omalizumab or xolair or 'fb 317' or fb317 or 'gbr 310' or gbr310 or 'hu 901' or hu901 or 'monoclonal antibody E 25' or monoclonal antibody E25 or olizumab or 'rg 3648' or rg3648 or 'rhumab 25' or rhumab25 or 'sti 004' or sti004 or 'syn 008' or syn008).ti,ab.	13,321
8	Benralizumab/ or (benralizumab or fassenra or 'medi 563' or medi563).ti,ab.	3,542
9	Tezepelumab/ or (tezepelumab or tezepelumab-ekko or tezspire or 'AMG 157' or AMG157 or 'medi 9929' or 'medi9929').ti,ab.	1,120
10	Depemokimab/ or (depemokimab or aq 82742999 or aq82742999 or gsk 294 or gsk294 or gsk 3511294 or gsk3511294).ti,ab.	39
11	Tozorakimab/ or (tozorakimab or medi 3506 or medi3506).ti,ab.	68
12	Clazakizumab/ or (clazakizumab or ald 518 or ald518 or bms 945429 or bms945429).ti,ab.	418
13	Amlitelimab/ or (amlitelimab or ky 1005 or ky1005).ti,ab.	58
14	(cm 310 or cm310 or CM 326 or CM326 or TQC 2731 or TQC2731 or SHR 1703 or SHR1703).ti,ab.	43
15	or/4-14	25,848
16	3 and 15	13,109
17	observational study/	428,088



18	cross-sectional study/	713,008
19	cohort analysis/	1,319,708
20	longitudinal study/	236,032
21	prospective study/	968,314
22	retrospective study/	1,789,333
23	follow up/	2,349,819
24	exp case control study/	250,021
25	quasi experimental study/	13,921
26	(observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	418,923
27	cohort*.ti,ab,kf.	1,727,303
28	(prospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	913,842
29	((follow up or followup) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	301,195
30	((longitudinal or longterm or (long adj term)) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data)).ti,ab,kf.	560,791
31	(retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data or review)).ti,ab,kf.	1,351,682
32	((case adj control) or (case adj comparison) or (case adj controlled)).ti,ab,kf.	234,410
33	(case-referent adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	712
34	(population adj3 (study or studies or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	399,910
35	(descriptive adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	198,670
36	((multidimensional or (multi adj dimensional)) adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	6,719
37	(cross adj sectional adj7 (study or studies or design or research or analysis or analyses or survey or findings)).ti,ab,kf.	692,307
38	((natural adj experiment) or (natural adj experiments)).ti,ab,kf.	4,266



39	(quasi adj (experiment or experiments or experimental)).ti,ab,kf.	30,232
40	((non experiment or nonexperiment or non experimental or non-experimental) adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	2,614
41	(prevalence adj3 (study or studies or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	82,563
42	((uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic* or noninterventional or non interventional or pragmatic) adj1 (study or studies)).ti,ab,kf.	158,039
43	(registry or register or registries or database or claims or single center or single centre or multicenter or multi center or multicentre or multi centre or natural history or survey or record* or chart review or real world).ti,ab,kf.	4,759,109
44	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	98,359
45	((long term or extension) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,kf.	101,806
46	or/17-45	10,062,261
47	16 and 46	5,224
48	Clinical Trial/	1,095,435
49	Randomized Controlled Trial/	877,312
50	controlled clinical trial/	445,372
51	multicenter study/	418,396
52	Prospective Study/	968,314
53	Phase 3 clinical trial/	82,897
54	Phase 4 clinical trial/	9,202
55	exp randomization/	100,993
56	Single Blind Procedure/	58,959
57	Double Blind Procedure/	231,081
58	Crossover Procedure/	81,995
59	placebo/	426,232
60	randomi?ed controlled trial*.tw.	376,077



61	rct.tw.	62,535
62	(random* adj2 allocat*).tw.	60,733
63	single blind*.tw.	35,202
64	double blind*.tw.	261,014
65	((treble or triple) adj blind*).tw.	2,409
66	placebo*.tw.	393,997
67	(nonrandom* or non-random* or quasi-random* or quasiran- dom*).ti,ab,hw,kf.	77,980
68	(single arm or single group).ti,ab,hw,kf.	42,453
69	or/48-68	3,261,126
70	16 and 69	4,433
71	(book or chapter or conference review or editorial or erratum or letter or note or short survey or tombstone).pt.	3,998,686
72	case report/	3,104,851
73	(case report or comment).ti.	498,774
74	(animal* not human*).sh,hw.	5,091,651
75	review.pt,sh. not (systematic review or systemic review or metaa- nalysis or meta analysis or meta-analysis).mp.	3,132,076
76	conference abstract.pt.	5,451,568
77	limit 76 to yr="1886 - 2018"	3,468,305
78	or/71-75,77	17,837,439
79	47 not 78	3,383
80	70 not 78	2,540
81	79 or 80	4,479
82	limit 81 to dc=20230822-20250421	1,231

**Tabel 25: Søgestrategi for Medline alle via Ovid**

Nr.	Forespørgsel	Resultat
-----	--------------	----------



1	exp asthma/	148,576
2	severe asthma.mp.	11,506
3	1 or 2	151,124
4	Mepolizumab/ or (mepolizumab or bosatria or nucala or 'sb 240563' or sb240563).ti,ab.	1,568
5	Dupilumab/ or (dupilumab or dupixent or 'regn 668' or regn668 or 'sar 231893' or sar231893).ti,ab.	3,703
6	Reslizumab/ or (reslizumab or cingaero or cingair or 'sch 55700' or sch55700).ti,ab.	388
7	Omalizumab/ or (omalizumab or xolair or 'fb 317' or fb317 or 'gbr 310' or gbr310 or 'hu 901' or hu901 or 'monoclonal antibody E 25' or monoclonal antibody E25 or olizumab or 'rg 3648' or rg3648 or 'rhumab 25' or rhumab25 or 'sti 004' or sti004 or 'syn 008' or syn008).ti,ab.	4,096
8	Benralizumab/ or (benralizumab or fassenra or 'medi 563' or medi563).ti,ab.	892
9	Tezepelumab/ or (tezepelumab or tezepelumab-ekko or tezspire or 'AMG 157' or AMG157 or 'medi 9929' or 'medi9929').ti,ab.	270
10	Depemokimab/ or (depemokimab or aq 82742999 or aq82742999 or gsk 294 or gsk294 or gsk 3511294 or gsk3511294).ti,ab.	8
11	Tozorakimab/ or (tozorakimab or medi 3506 or medi3506).ti,ab.	11
12	Clazakizumab/ or (clazakizumab or ald 518 or ald518 or bms 945429 or bms945429).ti,ab.	47
13	Amlitelimab/ or (amlitelimab or ky 1005 or ky1005).ti,ab.	13
14	(cm 310 or cm310 or CM 326 or CM326 or TQC 2731 or TQC2731 or SHR 1703 or SHR1703).ti,ab.	41
15	or/4-14	9,147
16	3 and 15	2,998
17	observational study/	173,428
18	observational studies as topic/	10,784
19	clinical studies as topic/	877
20	controlled before-after studies/	781



21	cross-sectional studies/	540,230
22	historically controlled study/	242
23	interrupted time series analysis/	2,460
24	cohort studies/	356,977
25	longitudinal studies/	183,112
26	prospective studies/	715,287
27	retrospective studies/	1,281,159
28	follow-up studies/	711,513
29	case-control studies/	346,702
30	single-case studies as topic/	152
31	(observational study or validation studies or clinical study).pt.	179,945
32	(epidemiologic methods or epidemiologic studies).sh.	41,182
33	(observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	271,035
34	cohort*.ti,ab,kf.	1,039,663
35	(prospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	600,915
36	((follow up or followup) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	190,060
37	((longitudinal or longterm or (long adj term)) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data)).ti,ab,kf.	400,301
38	(retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data or review)).ti,ab,kf.	821,992
39	((case adj control) or (case adj comparison) or (case adj controlled)).ti,ab,kf.	177,064
40	(case-referent adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	647
41	(population adj3 (study or studies or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	264,856
42	(descriptive adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	132,611



43	((multidimensional or (multi adj dimensional)) adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	5,850
44	(cross adj sectional adj7 (study or studies or design or research or analysis or analyses or survey or findings)).ti,ab,kf.	536,802
45	((natural adj experiment) or (natural adj experiments)).ti,ab,kf.	4,017
46	(quasi adj (experiment or experiments or experimental)).ti,ab,kf.	25,220
47	((non experiment or nonexperiment or non experimental or nonexperimental) adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	1,920
48	(prevalence adj3 (study or studies or analysis or analyses)).ti,ab,kf.	57,653
49	((uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic* or noninterventional or non interventional or pragmatic) adj1 (study or studies)).ti,ab,kf.	119,745
50	(registry or register or registries or database or claims or single center or single centre or multicenter or multi center or multicentre or multi centre or natural history or survey or record* or chart review or real world).ti,ab,kf.	3,316,867
51	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	51,189
52	((long term or extension) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,kf.	69,781
53	or/17-52	6,938,618
54	16 and 53	1,141
55	randomized controlled trial/	635,907
56	Randomized Controlled Trials as Topic/	180,985
57	clinical trial/	541,317
58	exp Clinical Trials as topic/	406,523
59	Random Allocation/	108,361
60	Single Blind Method/	34,878
61	Double Blind Method/	183,655
62	placebos/	36,087
63	(controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt.	26,890



64	(clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv).pt.	1,220,971
65	randomi?ed controlled trial*.tw.	295,379
66	rct.tw.	37,675
67	(random* adj2 allocat*).tw.	49,155
68	single blind*.tw.	26,199
69	double blind*.tw.	182,049
70	((treble or triple) adj blind*).tw.	1,944
71	placebo*.tw.	265,959
72	(nonrandom* or non-random* or quasi-random* or quasiran- dom*).ti,ab,hw,kf.	61,506
73	(single arm or single group).ti,ab,hw,kf.	22,958
74	or/55-73	1,908,869
75	16 and 74	894
76	(address or autobiography or bibliography or biography or case re- ports or comment or congress or consensus development confer- ence or consensus development conference nih or duplicate publi- cation or editorial or festschrift or guideline or interview or lecture or legal case or legislation or letter or news or newspaper article or periodical index or personal narrative or portrait or practice guide- line or published erratum or retracted publication or "retraction of publication" or study guide or technical report or video audio media or webcast).pt.	5,389,182
77	case reports/	2,474,003
78	(case report or comment).ti.	416,309
79	(animal* not human*).sh,hw.	5,283,776
80	review.pt,sh. not (systematic review or systemic review or metaa- nalysis or meta analysis or meta-analysis).mp.	3,231,552
81	or/76-80	13,455,14 7
82	54 not 81	971
83	75 not 81	666
84	82 or 83	1,273



85	limit 84 to dt=20240507-20250414	280
86	limit 84 to rd=20240507-20250414	411
87	85 or 86	411

**Tabel 26: Søgestrategi for Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Ovid)**

Nr.	Forespørgsel	Resultat
1	exp asthma/	14,399
2	severe asthma.mp.	3,205
3	1 or 2	16,231
4	Mepolizumab/ or (mepolizumab or bosatria or nucala or 'sb 240563' or sb240563).ti,ab.	482
5	Dupilumab/ or (dupilumab or dupixent or 'regn 668' or regn668 or 'sar 231893' or sar231893).ti,ab.	1,359
6	Reslizumab/ or (reslizumab or cingaero or cingair or 'sch 55700' or sch55700).ti,ab.	131
7	Omalizumab/ or (omalizumab or xolair or 'fb 317' or fb317 or 'gbr 310' or gbr310 or 'hu 901' or hu901 or 'monoclonal antibody E 25' or monoclonal antibody E25 or olizumab or 'rg 3648' or rg3648 or 'rhumab 25' or rhumab25 or 'sti 004' or sti004 or 'syn 008' or syn008).ti,ab.	1,138
8	Benralizumab/ or (benralizumab or fassenra or 'medi 563' or medi563).ti,ab.	332
9	Tezepelumab/ or (tezepelumab or tezepelumab-ekko or tezspire or 'AMG 157' or AMG157 or 'medi 9929' or 'medi9929').ti,ab.	247
10	Depemokimab/ or (depemokimab or aq 82742999 or aq82742999 or gsk 294 or gsk294 or gsk 3511294 or gsk3511294).ti,ab.	33
11	Tozorakimab/ or (tozorakimab or medi 3506 or medi3506).ti,ab.	40
12	Clazakizumab/ or (clazakizumab or ald 518 or ald518 or bms 945429 or bms945429).ti,ab.	67
13	Amlitelimab/ or (amlitelimab or ky 1005 or ky1005).ti,ab.	55
14	(cm 310 or cm310 or CM 326 or CM326 or TQC 2731 or TQC2731 or SHR 1703 or SHR1703).ti,ab.	50



15	or/4-14	3,731
16	3 and 15	1,054
17	(address or autobiography or bibliography or biography or case reports or comment or congress or consensus development conference or consensus development conference nih or duplicate publication or editorial or festschrift or guideline or interview or lecture or legal case or legislation or letter or news or newspaper article or periodical index or personal narrative or portrait or practice guideline or published erratum or retracted publication or "retraction of publication" or study guide or technical report or video audio media or webcast).pt.	19,185
18	(case report or comment).ti.	2,041
19	(animal* not human*).sh,hw.	3,465
20	review.pt,sh. not (systematic review or systemic review or metaanalysis or meta analysis or meta-analysis).mp.	2
21	or/17-20	24,282
22	16 not 21	1,036
23	limit 22 to yr="2023 -Current"	220

**Tabel 27: Søgestrategi for Cochrane Database of Systemic Reviews (via Ovid)**

Nr.	Forespørgsel	Resultat
1	asthma.ti,ab,kw.	314
2	(mepolizumab or bosatria or nucaia or 'sb 240563' or sb240563).ti,ab,kw.	5
3	(dupilumab or dupixent or 'regn 668' or regn668 or 'sar 231893' or sar231893).ti,ab,kw.	5
4	(reslizumab or cingaero or cingair or 'sch 55700' or sch55700).ti,ab,kw.	2
5	(omalizumab or xolair or 'fb 317' or fb317 or 'gbr 310' or gbr310 or 'hu 901' or hu901 or 'monoclonal antibody E 25' or monoclonal antibody E25 or olizumab or 'rg 3648' or rg3648 or 'rhumab 25' or rhumab25 or 'sti 004' or sti004 or 'syn 008' or syn008).ti,ab,kw.	6
6	(benralizumab or fassenra or 'medi 563' or medi563).ti,ab,kw.	3
7	(tezepelumab or tezepelumab-ekko or tezspire or 'AMG 157' or AMG157 or 'medi 9929' or 'medi9929').ti,ab,kw.	1



8	(depemokimab or aq 82742999 or aq82742999 or gsk 294 or gsk294 or gsk 3511294 or gsk3511294).ti,ab,kw.	0
9	(tozorakimab or medi 3506 or medi3506).ti,ab,kw.	0
10	(clazakizumab or ald 518 or ald518 or bms 945429 or bms945429).ti,ab,kw.	1
11	(amlitelimab or ky 1005 or ky1005).ti,ab,kw.	0
12	(cm 310 or cm310 or CM 326 or CM326 or TQC 2731 or TQC2731 or SHR 1703 or SHR1703).ti,ab,kw.	0
13	or/2-12	13
14	1 and 13	9
15	(202405\$ or 202406\$ or 202407\$ or 202408\$ or 202409\$ or 20241\$ or 2025\$).dp.	124
16	14 and 15	0

### D.1.3 Systematisk udvælgelse af studier

Studier blev udvalgt baseret på PICOS-kriterierne Tabel 28, med fokus på undergrupper som eosinofilantal, alder, brug af ICS/OCS, antal eksacerbationer og komorbiditeter (f.eks. polypper og rhinosinusitis). Data blev udtrukket for disse undergrupper, men andre relevante publikationer blev ikke udelukket, hvis de opfyldte inklusionskriterierne.

**Tabel 28: Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier**

Klinisk effektivitet	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
<b>Population</b>	Børn eller voksne med svær astma Undergrupper af interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blod-eosinofil tælling</li> <li>• Alder</li> <li>• Baseline ICS- eller OCS-brug</li> <li>• Antal eksacerbationer</li> <li>• Hovedkomorbiditeter (dvs. tilstedeværelse af polypper, tilstedeværelse af rhinitis/rhinosinusitis, tilstedeværelse af kronisk rhinosinusitis med næsepolypper).</li> </ul>	Populationer ud over svær astma og/eller patienter, der ikke er kvalificerede til behandling med respiratoriske biologiske lægemidler eller biosimilære.
<b>Intervention</b>	Respiratoriske biologiske lægemidler eller biosimilære stoffer (alene eller i kombination med andre behandlinger), som i øjeblikket er	Studier, der ikke evaluerer luftvejsbiologiske lægemidler, som i øjeblikket er godkendt, anbefalet eller under undersøgelse



	godkendt, anbefalet eller under undersøgelse, herunder: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depemokimab</li> <li>• Mepolizumab</li> <li>• Dupilumab</li> <li>• Omalizumab</li> <li>• Reslizumab</li> <li>• Benralizumab</li> <li>• Tezepelumab</li> <li>• Tozorakimab</li> <li>• Clazakizumab</li> <li>• Amlitelimab</li> </ul>	
Komparatorer	Enhver eller ingen	N/A
Effektmål	<p>Primære og sekundære endepunkter på vigtige tidspunkter, herunder uge 24 og uge 52 samt yderligere tidspunkter, hvor tilgængelige</p> <p>Klinisk effekt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enhver astmaforværring (inklusive dem, der fører til hospitalsindlæggelse eller besøg på skadestuen), for eksempel: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Patienter med <math>\geq 1</math> forværring</li> <li>o Patienter med <math>\geq 1</math> alvorlig forværring</li> <li>o Årlig rate</li> <li>o Forværring per patient</li> <li>o Reduktion i forværringer</li> <li>o Tid til første forværring</li> <li>o Rate af alvorlige forværringer</li> <li>o Alvorlige astmaforværringer, der kræver hospitalsindlæggelse eller skadestuebesøg, for eksempel: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Patienter med <math>\geq 1</math> forværring</li> <li>o Årlig rate</li> <li>o Forværring per patient</li> <li>o Reduktion i forværringer</li> <li>o Tid til første forværring</li> </ul> </li> <li>• Ændring i OCS-forbrug og gennemsnitlig dosis</li> <li>• FEV1, præ-BD FEV1 og FVC, CFB præ-BD FEV1</li> </ul> </li> </ul> <p>Sikkerhed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overordnede bivirkninger (AEs)</li> <li>• Overordnede</li> </ul>	Studier, der ikke rapporterer om nogen af de resultater, der er nævnt i inklusionskriteriekolonnen



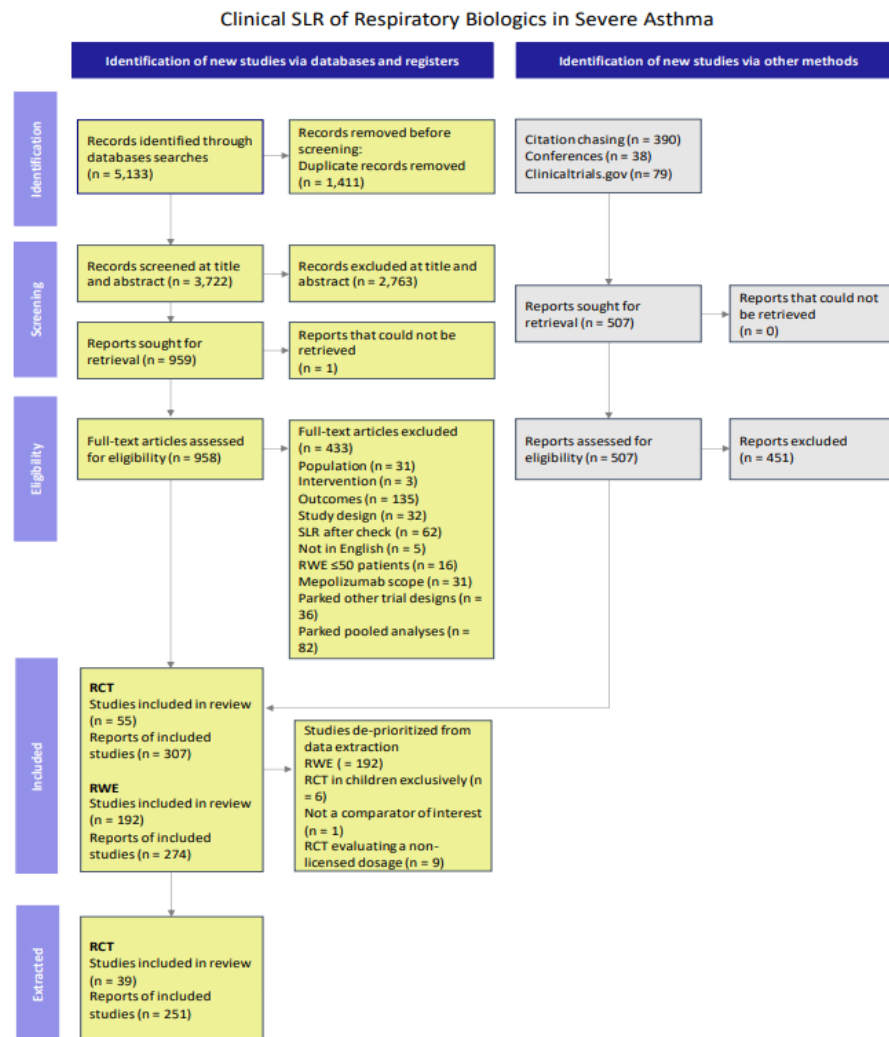
---

	<p>behandlingsfremkaldte bivirkninger (TEAEs)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Overordnede alvorlige bivirkninger (SAEs)</li><li>• Særlige interesseområder (AESIs) (op til 6, f.eks. systemiske reaktioner [inklusive hypersensitivitet og anafylaksi], lokale injektionsstedsreaktioner, infektioner [inklusive alvorlige infektioner og potentielle opportunistiske infektioner], neoplasmer/maligniteter, hjertelidelser og alvorlige hjertelidelser)</li><li>• Beslutning om at afslutte behandlingen på grund af bivirkninger</li><li>• Dødelighed som følge af bivirkninger</li></ul> <p>Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) (enhver generel eller sygdomsspecifik valideret metode)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• CFB i samlet HRQoL/symptomscore</li></ul>	
<b>Studiedesign/publikationstype</b>	<p>RCTs</p> <p>SLRs/Mas (for reference tjek)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enkelarmsforsøg, ikke-randomiserede forsøg</li><li>• RWE-studier (prospektive og retrospektive kohorter, databaseanalyser)</li><li>• Kasuistikker</li><li>• Kasuistikserier</li><li>• Dyr-/laboratorie-/farmakokinetiske studier</li><li>• Fase 1 kliniske forsøg</li><li>• Ikke-systematiske gennemgange</li></ul>
<b>Sprogbegrænsninger</b>	Engelsk	Artikler på andre sprog

---



Figur 4: PRISMA diagram





Tabel 29: Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

Studie/ID	Formål	Studiedesign	Patient population	Interven-tion og kompara-tor (prøvestørrelse (n))	Primært endepunkt og follow-up periode	Sekundært endepunkt og follow-up periode
<b>SWIFT-1</b> <b>(NCT04719832)</b>  [5]	Har til formål at vurdere effekten og sikkerheden af depemokimab hos deltagere med svær ukontrolleret astma med eosinofil fænotype	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter studie	Svær ukontrolleret astma med eosinofil fænotype	Depemokimab 100 mg (n=250) vs. placebo (n=132)	Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger	Ændring fra baseline til 52 uger i:  SGRQ total score  ACQ-5 score  Præ-bronkodilatator  Ærlig rate af eksacerbationer, der kræver indlæggelse og/eller besøg i akutmodtagelse over 52 uger
<b>SWIFT-2</b> <b>(NCT04718103)</b>  [5]	Har til formål at vurdere effekten og sikkerheden af depemokimab hos deltagere med svær ukontrolleret astma med eosinofil fænotype	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter studie	Svær ukontrolleret astma med eosinofil fænotype.	Depemokimab 100 mg (n=252) vs. placebo (n=128)	Årlig rate af klinisk signifikante eksacerbationer over 52 uger	Ændring fra baseline til 52 uger i:  SGRQ total score  ACQ-5 score  Præ-bronkodilatator  Ærlig rate af eksacerbationer, der kræver



						indlæggelse og/eller besøg i akutmodtagelse over 52 uger
<b>MENSA (NCT01691521)</b>  [6]	Har til formål at vurdere effekten og sikkerheden af mepolizumab IV og SC	Randomiseret, dobbeltblindet, dobbeltdummy, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter studie	Personer med svær ukontrolleret refraktær astma	Mepolizumab 75 mg IV (n=191) og mepolizumab 100 mg SC (194) vs. placebo (n=191)	Frekvens af klinisk signifikante eksacerbationer af astma over 52 uger	Antal klinisk signifikante eksacerbationer, der kræver indlæggelse eller besøg i akutmodtagelse  Ændring fra baseline i FEV1 ved uge 32  Ændring fra baseline i SGRQ total score ved uge 32
<b>MUSCA (NCT02281318)</b>  [7]	Har til formål at vurdere effekten og sikkerheden af mepolizumab hos personer med svær eosinofil astma på markører for astma kontrol	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter studie	Personer med svær eosinofil astma	Mepolizumab 100mg SC (n=274) vs. placebo (n=277)	Ændring fra baseline i SGRQ score ved uge 24	Ændring fra baseline i FEV1 ved uge 24, procentandel af personer der opnår en 4-point eller større reduktion fra baseline i SGRQ ved uge 24 og ændring fra baseline i ACQ-5 ved uge 24



#### D.1.4 Kvalitetsvurdering

Den metodologiske kvalitet af de udtrukne studier blev formelt vurderet ved hjælp af Cochrane risiko-for-bias (RoB) 2.0 værktøjet, som anbefalet i den seneste opdatering af metoder fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (januar 2022). Abstracts fra konferencer blev ikke kvalitetsvurderet på grund af de begrænsede oplysninger, der var tilgængelige.

Styrker:

1. Omfattende søgning:

Søgningen dækkede flere databaser (f.eks. Embase, MEDLINE, Cochrane CENTRAL, EconLit, ClinicalTrials.gov osv.), konferencer og arkiverede kilder. Der er ingen begrænsninger baseret på geografi eller sprog (undtagen conferenceabstracts før 2019).

Endvidere er der inkluderet real-world evidence, randomiserede kontrollerede forsøg (RCT'er) og sundhedsøkonomiske resultater.

2. Standardiseret metode:

Søgninger fulgte PRISMA/Cochrane-standarder og inkluderede dobbelt uafhængig gennemgang under screening med konfliktløsning.

3. Tidsdækning:

Ingen datogrænser for kliniske studier, hvilket sikrer langsigtet inddragelse af evidens. Conferenceabstracts indekseret fra 2019 og frem med fokus på nylige resultater.

4. Vurdering af risiko for bias:

Cochrane RoB 2.0 bruges til at vurdere risiko for bias ifølge NICE-vejledningen; lav risiko identificeret for de fleste RCT'er.

5. Subgruppe- og outcomeudtrækning:

Omfattende ekstraktion målrettede specifikke udfald, biomarkører og effektmodifikatorer (f.eks. baseline OCS, eosinofilniveauer).

Svagheder:

1. Undtagelser:

Pædiatriske RCT'er, ikke-godkendte doser og nogle sammenligningsbehandlinger udelukket fra ekstraktion, hvilket potentielt begrænser generaliserbarheden.

2. Sprog-/konferencebegrænsning:

Kun engelske fuldtekstartikler blev inkluderet; Abstracts begrænset til 2019 og frem, hvilket kan udelade tidligere konferenceresultater.

3. Heterogenitet:



Betydelig variation på tværs af forsøg (f.eks. baseline sværhedsgrad, biomarkørprofiler, definitioner af forværringer), hvilket komplicerer komparativ analyse.

4. Kvalitetsudfordringer i RWE:

RWE-studier viste variabel fuldstændighed i undergruppedata og heterogenitet i rapportering, hvilket begrænsede direkte pooling med RCT'er.

5. Begrænsninger i økonomisk evidens:

Omkostningsmetoder viste metodologisk og valutarelateret heterogenitet, hvilket påvirkede sammenlignelighed.

6. Abstract kvalitet:

Konferenceabstracts og registreringsposter blev ikke kvalitetsvurderet på grund af begrænset informationstilgængelighed.

Ovenstående aspekter fremhæver en robust søgemetode med anerkendte begrænsninger i inklusivitet og datastandardisering.



**Tabel 30: Kvalitetsvurdering med RoB2: Randomisering og afvigelser fra de tilsigtede interventionsemner**

Forfatter, år	Studienavn	1. Randomisering				2. Afvigelser fra tilsigtede interventioner						
		1.1 Was the allocation sequence concealed?	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	Risk of bias judgement  Low / High / Some concerns	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Risk of bias judgement  Low / High / Some concerns
		Y / PY / PN / N / NI	Y / PY / PN / N / NI	Y / PY / PN / N / NI		Y / PY / PN / N / NI	Y / PY / PN / N / NI	Y / PY / PN / N / NI	Y / PY / PN / N / NI	Y / PY / PN / N / NI	Y / PY / PN / N / NI	
Ortega 2014[13]	MENSA	Y	Y	N	Low	N	N	--	--	--	Y	Low
Chupp 2017[7]	MUSCA	Y	Y	N	Low	N	N	--	--	--	Y	Low
Jackson 2024[14]	SWIFT1/2	Y	Y	N	Low	N	N	--	--	--	Y	Low

Abbreviations: N, nej; NI, ingen information; PN, formentlig ikke; PY, formentlig ja; Y, ja.



#### **D.1.5 Ikke-offentliggjorte data**

N/A

**Danish Medicines Council**  
**Secretariat**

Dampfærgevej 21-23, 3<sup>rd</sup> floor  
DK-2100 Copenhagen Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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