

Medicinrådets anbefaling vedr. tezepelumab til behandling af svær astma

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 26. april 2023

Ikrafttrædelsesdato 26. april 2023

Dokumentnummer 170363

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tezepelumab (Tezspire)

Indikation Tezepelumab som en tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne og unge på 12 år og derover med svær astma, der ikke er kontrolleret tilstrækkeligt på trods af en høj dosis inhalationskortikosteroider plus et andet astmalægemiddel til vedligeholdelsesbehandling.

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode R03DX11

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 19. april 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 16. december 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 31. januar 2023

Supplerende information fra ansøger modtaget 24. februar 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 10. marts 2023

Rådets anbefaling 26. april 2023

Sagsbehandlingstid 107 dage



Sagsbehandling

Der har været indført clock-stop i perioden 31. januar – 24. februar 2023 primært grundet fejl i model og nye modelleringsinput.

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende svær astma



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** tezepelumab som tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne med svær astma med tegn på type 2-inflammation, der ikke er kontrolleret tilstrækkeligt på trods af optimeret standardbehandling (højddosis inhalationskortikosteroider samt et andet astmalægemiddel til vedligeholdelsesbehandling).

Hos voksne patienter med tegn på type 2-inflammation kan tezepelumab i tillæg til optimeret standardbehandling reducere antallet af årlige eksacerbationer (forværringer af sygdommen) sammenlignet med optimeret standardbehandling alene.

Medicinerådet vurderer, at effekten af og bivirkningsbyrden ved tezepelumab er sammenlignelig med andre biologiske lægemidler, som bruges til behandling af patienter med forskellige fænotyper af svær astma – alle med tegn på type 2-inflammation.

Samtidig er prisen for tezepelumab på niveau med andre lægemidler, som anvendes til svær astma. Derfor vurderer Medicinerådet, at forholdet mellem effekt og omkostninger er rimeligt for patienter med tegn på type 2-inflammation.

Medicinerådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, som er forbundet med de laveste omkostninger.

Anbefalingen gælder kun voksne patienter, da der har indgået for få patienter i aldersgruppen 12-18 år, til at Medicinerådet kan vurdere effekten for disse patienter.

Medicinerådet **anbefaler ikke** tezepelumab som tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med svær astma uden tegn på type 2-inflammation. Det er usikkert, om tezepelumab i tillæg til optimeret standardbehandling kan reducere antallet af årlige eksacerbationer (forværringer af sygdommen) for denne patientgruppe sammenlignet med optimeret standardbehandling alene. Det skyldes, at der har været få patienter uden tegn på type 2-inflammation i de kliniske studier, og at nogle af disse patienter alligevel kan have tegn på type 2-inflammation ved en klinisk udredning.

Medicinerådet vurderer derfor, at der ikke er et rimeligt forhold mellem omkostningerne og den usikre effekt for denne patientgruppe.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tezepelumab til behandling af patienter med svær astma.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

Svær astma

Astma er en heterogen sygdom, som skyldes kronisk inflammation i luftvejene, der medfører hyperreaktive luftveje med tendens til sammentrækning af den glatte muskulatur. De typiske symptomer på astma er hoste, åndenød og pibende vejrtrækning samt tendens til lungeinfektioner. Sværhedsgraden af astma bestemmes retrospektivt på baggrund af den behandlingsintensitet, som kræves for at opnå tilfredsstillende sygdomskontrol.

Ca. 70 % af patienter med svær astma har type 2-inflammation (T2-high). Type 2-inflammation er ofte karakteriseret ved forhøjet blodeosinofile celler (eosinofil astma) og/eller forhøjet nitrogenoxid i udåndingsluften (FeNO) og/eller allergi (allergisk astma). De fleste patienter har flere end et af disse karakteristika.

Svær astma uden type 2-inflammation (T2-low) er en heterogen patientgruppe, da den er defineret ved et fravær af biomarkører og dermed ikke har en selvstændig biomarkør for gruppen som helhed. Patienter har typisk mange komorbiditeter og komplicerende faktorer. I klinisk praksis er disse patienter ofte svære at behandle, fordi den tilgængelige behandling sjældent virker godt, inkl. OCS som vedligeholdelsesbehandling.

Tezepelumab

Tezepelumab er godkendt som tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne og unge på 12 år og derover med svær astma, der ikke er kontrolleret tilstrækkeligt på trods af behandling med høj dosis inhalationskortikosteroider plus et andet astmalægemiddel til vedligeholdelsesbehandling. I EMAs indikation er patientpopulationen således ikke afgrænset i forhold til biomarkører, idet den dækker svær astma hos patienter med og uden tegn på type 2-inflammation (hhv. T2-high og T2-low astma).

Tezepelumab er et antistof rettet mod thymisk stromal lymfopoietin (TSLP) og hæmmer dermed signalering via TSLP.

Nuværende behandling i Danmark

Mulighederne for tillægsbehandling med biologiske lægemidler til patienter med utilstrækkeligt kontrolleret svær astma afhænger af astmatypen. Patienter med type 2-inflammation (T2-high) og forhøjet eosinofiltal i blodet kan behandles med mepolizumab, benralizumab eller reslizumab, som hæmmer IL-5-signalering, og med dupilumab, som hæmmer IL-4 og IL-13-signalering. Alle disse lægemidler er ligestillede til de relevante patientpopulationer i Medicinrådets behandlingsvejledning. Patienter med



svær allergisk astma kan behandles med omalizumab eller med dupilumab. Dupilumab og omalizumab er ligeledes ligestillede til denne population.

Til patienter med svær astma uden tegn på type 2-inflammation (T2-low) er der for nuværende ingen tilgængelige biologiske lægemidler, da de eksisterende lægemidler ikke har indikation til T2-low astma.

Da både sygdomsætiologi og nuværende behandlingsmuligheder er forskellige for patienter med T2-low og T2-high, vurderes effekten af tezepelumab separat for de to patientgrupper.

Medicinrådet definerer i denne vurdering patientgrupperne ud fra eosinofiltal i blodet og FeNO i udåndingsluften ved nedenstående værdier:

- T2-high: Eosinofiltal i blodet ≥ 150 celler per μl OG/ELLER FeNO i udåndingsluft ≥ 25 ppb.
- T2-low: Eosinofiltal i blodet < 150 celler per μl OG FeNO i udåndingsluft < 25 ppb.

Ved astma, hvor allergi vurderes at være af væsentlig betydning for sværhedsgraden, er type 2-inflammation også til stede. Allergi indgår dog ikke som parameter i definitionen af T2-high og T2-low i denne vurdering. Dette skyldes, at der i studierne alene er undersøgt for sensibilisering overfor et helårsallergen, men sensibilisering betyder ikke nødvendigvis, at astmaen er drevet af allergi, hverken hos den enkelte eller på gruppeniveau. Den kliniske betydning af allergisk sensibilisering vil bero på en vurdering af patientens astmasymptomer som helhed.

Sikkerhed af tezepelumab vurderes samlet for de to subpopulationer.

Effekt og sikkerhed

Effekten af tezepelumab er undersøgt i tre placebo-kontrollerede studier; et fase II-studie PATHWAY og et fase III-studie NAVIGATOR med årlig eksacerbationsrate som det primære effektmål. Herudover er den OCS-besparende effekt af tezepelumab undersøgt i fase III-studiet SOURCE.

Effekt af tezepelumab vs. placebo for T2-high- og T2-low-populationer

Patientpopulationen i NAVIGATOR inkluderer 84 % (n=896) med T2-high. Ud af de 16 % (n=159) med T2-low var 60 % sensibiliseret for et helårsallergen, dvs. at allergi kan være en medvirkende årsag til astma for en del af disse patienter. Kun 6 % af patienterne i NAVIGATOR (n=64) havde hverken forhøjet eosinofiltal, forhøjet FeNO eller var sensibiliseret for et helårsallergen. I PATHWAY- og SOURCE-studierne var der en tilsvarende fordeling mellem patienter med T2-high og T2-low astma (81-83 % med T2-high).

Der ses ikke betydende forskelle i baselinekarakteristik i hhv. T2-low- og T2-high-populationerne i de inkluderede studier.

I en meta-analyse af T2-high-populationerne i NAVIGATOR og PATHWAY reducerede tezepelumab eksacerbationsraten med 63 % sammenlignet med placebo (rate ratio: 0,37 (0,30; 0,45)). I en tilsvarende meta-analyse i T2-low-populationen sås en rate ratio på



0,63 (0,40; 1,00) for tezepelumab sammenlignet med placebo. Medicinrådet vurderer dermed, at effekten af tezepelumab i T2-low-populationen er af mindre størrelsesorden end effekten i T2-high-populationen for eksacerbationsraten.

Publicerede subgruppeanalyser af NAVIGATOR-studiet viser ligeledes, at reduktionen i eksacerbationsraten var større med stigende baseline eosinofiltal i blodet og FeNO-værdier. Herudover viser samme studie at effekten af tezepelumab vs. placebo for patienter med FeNO \geq 25 og eosinofiltal $<$ 150 (RR eksacerbationsrate 0,44 (0,25;0,76)) ikke er dårlige end effekten i patienter med FeNO $<$ 25 og eosinofiltal \geq 150 (RR eksacerbationsrate 0,63 (0,44; 0,91)). Det vil sige, at begge markører kan anvendes som markører for type 2 inflammation. Medicinrådet bemærker dog, at en del af patienter i begge subgrupper også vil have samtidig allergi.

I T2-high-populationen sås også en effekt af tezepelumab på lungefunktion ved FEV1, astmakontrol ved ACQ-6 og livskvalitet ved AQLQ, mens der sås ikke en effekt af tezepelumab i T2-low-populationen for disse øvrige effektmål, se Tabel 1. nedenfor for en meta-analyse af NAVIGATOR og PATHWAY for alle effektmål.

Tabel 1. Resultater for tezepelumab vs. placebo fra meta-analysen med data fra NAVIGATOR og PATHWAY

Effektmål	Tezepelumab	Placebo	Resultat (95 %)
Eksacerbationsrate (T2-high)	■	■	Rate ratio: 0,37 (0,30; 0,45)
Eksacerbationsrate (T2-low)	■	■	Rate ratio: 0,63 (0,41; 1,00)
FEV1 LSmean L (SE) (T2-high)	■	■	■
FEV1 LSmean L (SE) (T2-low)	■	■	■
ACQ-6 LSmean (SE) (T2-high)	■	■	■
ACQ6 LSmean (SE) (T2-low)	■	■	■
AQLQ(S)+12 LSmean (SE) (T2-high)	■	■	■
AQLQ(S)+12 LSmean (SE) (T2-low)	■	■	■

SOURCE-studiet mødte ikke sit primære endepunkt vedr. reduktion i OCS-forbrug for *intention to treat* (ITT)-populationen. Der sås dog en OCS-reduktion i T2-high-populationen, og i denne population sås også en reduktion i eksacerbationsrate med tezepelumab-behandling. Dette var ikke tilfældet i T2-low-populationen.



Usikkerheder ved sammenligningen af tezepelumab vs. placebo

Resultaterne for T2-low-populationen er meget usikre, fordi subpopulationen udgør en lille andel af den samlede ITT-patientpopulation. Samtidig indeholder den undersøgte subpopulation også patienter, som er sensibiliseret for et helårsallergen, og som derfor for norges vedkommende muligvis også har allergisk astma, og som dermed hører til i gruppen med type 2-inflammation. Herudover er der ikke udført sputumundersøgelser på patienterne, og baseret på klinisk erfaring kan man finde tegn på eosinofil inflammation ved at undersøge sputum hos en mindre del af patienter, som ellers ikke viser forhøjede værdier af eosinofiltal i blod eller FeNO i udåndingsluft. Disse forhold betyder, at det er usikkert, om resultatet for tezepelumab i T2-low-populationen til dels kan være drevet af patienter, som underliggende har type 2-inflammation.

Fordelingen af patienter med/uden type 2-inflammation i NAVIGATOR-studiet svarer ikke helt overens med fordelingen af patienter i klinisk praksis, hvor Medicinrådet vurderer, at der i voksengruppen er en større andel med T2-low, end hvad der er inkluderet i NAVIGATOR-studiet.

Herudover er der i studierne inkluderet patienter med moderat astma, som modtager middeldosis inhalationskortikosteroid (ICS), hvor man i dansk klinisk praksis kun anvender biologiske lægemidler til patienter med svær astma, som modtager højdosis ICS sammen med et andet astmalægemiddel som forebyggende behandling, hvilket også svarer til indikationen i EMA.

I studierne ses en forholdsvis god behandlingseffekt også i placebogruppen. Dette ses generelt for studier med lægemidler til svær astma og kan delvist forklares ved, at der ikke er en tilstrækkelig optimering af baggrundsindhalationsbehandling inkl. undersøgelse af adhærens og optimering af inhalationsteknik for patienterne inden indgang i studiet. Den blotte deltagelse i studiet medfører derved en forbedring via optimeret standardbehandling. I dansk praksis er alle patienter grundigt udredt, og behandlingen er optimeret inden opstart på biologisk behandling. Studierne afviger dermed fra dansk praksis på disse parametre. Denne vurdering gælder både studier af tezepelumab og andre lægemidler.

Effekt af tezepelumab vs. andre biologiske lægemidler i T2-high-populationen

Tezepelumab er sammenlignet indirekte med mepolizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab og omalizumab via en netværksmeta-analyse, hvor alle lægemidlerne har placebo som fælles komparator.

Netværksanalysen indeholder forskellige subpopulationer for at undersøge forskellige niveauer af biomarkører (FeNO-værdier, eosinofiltal, allergi), som også afspejler forskellighed i lægemidlernes indikationer. Medicinrådet vurderer, at de mest relevante analyser er populationerne:

1. Eosinofiltal i blodet ≥ 150 celler
2. FeNO i udåndingsluft ≥ 25 ppb
3. Patienter, der er sensibiliseret for et helårsallergen.



For patientpopulationerne i population 1 og 2 vurderer Medicinrådet ligesom ansøger, at dupilumab kan anvendes som den primære komparator, mens population 3 kan anvendes til at tjekke, om effekten af tezepelumab adskiller sig fra omalizumabs effekt.

Effekten af tezepelumab på det primære effektmål eksacerbationsrate er ikke forskellig fra effekten af dupilumab i patienter med forhøjet eosinofiltal i blodet og i patienter med forhøjet FeNO. Effekten af tezepelumab på eksacerbationsraten er heller ikke betydelig forskellig fra omalizumab i en subpopulation af patienter, som er sensibiliseret for et helårsallergen.

I netværksmeta-analysen indgår også effektmålene; lungefunktion ved FEV1, Astma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) og livskvalitet ved Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). I disse analyser ses ligeledes ingen betydelige forskelle i effekt mellem lægemidlerne i de undersøgte populationer med type 2-inflammationsmarkører. I NMA'en rangerer tezepelumab oftest blandt de øverste alternativer, hvilket indikerer, at effekten af tezepelumab ikke er dårligere end de andre lægemidler.

Medicinrådet vurderer samlet set, at der ikke kan dokumenteres en forskel i effekt mellem tezepelumab og de andre biologiske lægemidler, som anvendes til patienter med type 2-inflammation.

Denne vurdering gælder kun voksne patienter, idet Medicinrådet vurderer, at evidensgrundlaget for anvendelse af tezepelumab (n=84) til unge i alderen 12-18 år er meget spinkelt sammenlignet med dupilumab og omalizumab, som er undersøgt i selvstændige og større børne- og ungepopulationer.

Usikkerheder ved sammenligningen af tezepelumab vs. andre biologiske lægemidler

Indirekte analyser er generelt mere usikre end direkte sammenligninger grundet mulige forskelle i studiedesign og populationer. Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, er rimelig sammenlignelige i design, og ved brug af subpopulationer bliver populationerne tilstrækkeligt sammenlignelige. Samtidig er der god overensstemmelse mellem resultaterne af de enkelte studier og sammenligningen mellem lægemidlerne. Særligt i sammenligning med omalizumab er der dog forskelle i inklusionskriterier vedr. biomarkører og dermed også i de inkluderede patienter, som gør resultaterne mere usikre for denne sammenligning.

Som beskrevet ovenfor for tezepelumab-studierne gælder det ligeledes for andre studier, at der ses en forholdsvis god effekt af placebo. Herudover er der inkluderet patienter med moderat astma i mange af studierne.

Sikkerhed ved tezepelumab vs. andre biologiske lægemidler

Der er ikke identificeret forskelle i frekvens af uønskede hændelser for tezepelumab og placebo i de kliniske studier. Der er forskellige typer af bivirkninger forbundet med lægemidlerne, men samlet set ingen forskel i sværhedsgraden og hyppigheden af bivirkninger. Ingen af behandlingerne er særligt bivirkningstunge i astmapopulationen indenfor den observerede tidsperiode.



EMA har bedt om opfølgende data fra *long term extension* (LTE) DESTINATION-studiet og fra et "post-authorisation safety study (PASS)" med det formål at karakterisere sikkerhedsprofilen for tezepelumab i en *post-marketing setting* yderligere vedr. mulige alvorlige kardielle bivirkninger. Der er ikke fastsat et tidspunkt for denne opfølgning.

Medicinerådet tillægger for nuværende ikke dette en afgørende betydning for lægemidlets anvendelse til størstedelen af patienterne, men vil følge EMAs opfølgning af data indenfor området.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse består af to analyser. Den første analyse er en cost-utility analyse, der undersøger omkostningseffektiviteten ved anvendelse af tezepelumab + *standard of care* fremfor *standard of care* til patienter med T2-low-astma. Den anden analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der undersøger omkostningseffektiviteten af tezepelumab overfor dupilumab til patienter med T2-high-astma, idet Medicinerådet vurderer, at effekt og sikkerhed er ligeværdige for de to behandlinger i denne patientgruppe.

Patienter med T2-low astma

Cost-utility analysen er baseret på en Markov-model med stadier baseret på andelen, der opnår kontrol med deres astma, samt forskelle i eksacerbationer ved behandling med hhv. tezepelumab+SoC og SoC.

Patienterne, som indgår i modellen, er en subgruppe af populationen med eosinotal i blodet < 150 celler og FeNO i udåndingsluft < 25 ppb, som modtager højdosis ICS. Transitionssandsynligheder vedr. eksacerbationsrate og andel, der opnår astmakontrol, er baseret på data fra NAVIGATOR og SOURCE for denne subgruppe. Livskvaliteten (nyttéværdi) i stadierne "controlled" og "uncontrolled astma" stammer fra NAVIGATOR og SOURCE ITT-populationerne. Fald i nyttéværdi ved eksacerbationer og mortalitet ved eksacerbationer modelleres med ekstern litteratur.

Medicinerådet har i sin hovedanalyse foretaget en række ændringer i ansøgers analyse. De primære ændringer er følgende:

- Disutilitets og omkostninger forbundet med vedligeholdelses OCS-forbrug er ikke medtaget i Medicinerådets hovedanalyse, da der ikke er dokumenteret en effekt på OCS-forbrug i den relevante population og ej heller i ITT-populationen.
- Antagelser om sundhedsrelaterede ydelser, der anvendes i relation til eksacerbationer, såsom ambulante besøg, justeres, så de er mere forlignelige med dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse for T2-low-populationen viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af tezepelumab er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Resultaterne er præsenteret i Tabel 2. Tezepelumab giver en QALY-gevinst på 0,491 og koster ca. [REDACTED] DKK mere end standardbehandling alene over en livstidshorisont med en gennemsnitlig behandlingstid på ca. [REDACTED].



QALY-gevinsten er i modellen primært drevet af, at patienter lever længere med tezepelumab grundet færre eksacerbationer og heraf lavere dødelighed grundet den antagede sammenhæng mellem mortalitet og eksacerbationer. Stigningen i omkostninger er hovedsageligt drevet af lægemiddelomkostninger til tezepelumab.

Tabel 2. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse for patienter med T2-low astma, diskonterede tal

	Tezepelumab+SoC	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	15,32	14,76	0,57
Totale QALY	11,93	11,44	0,49

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.317.052
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.524.959
	Beregnet med SAIP: ■

Yderligere præsenteres en række følsomhedsanalyser, der belyser de centrale usikkerheder i modellen. Medicinrådet vurderer, at der er betydelige usikkerheder vedr. ansøgers antagelser om øget mortalitet som følge af astmaeksacerbationer. Svær astma kan være associeret med øget mortalitet, men de anvendte data for britiske patienter, vurderer Medicinrådet ikke, er direkte overførbare til nuværende danske forhold. Som følge deraf præsenterer Medicinrådet to følsomhedsanalyser, hvor øget risiko for død ved eksacerbationer hhv. reduceres med 25% og helt fjernes, således at der antages samme mortalitetsrate i modellen for tezepelumab+SoC og SoC. Følsomhedsanalysen viser, at antagelsen omkring mortalitet har stor betydning for resultatet og resulterer i en QALY-gevinst på 0,053 og en ICER på ca. ■ DKK pr. QALY når der ikke antages øget dødelighed ved eksacerbationer.

Herudover foretages en følsomhedsanalyse, hvor modellens "eksacerbationsmultiplikator" fjernes. Eksacerbationsmultiplikatoren har til formål at korrigere for, at patienter, der indgik i NAVIGATOR, forventeligt har et lavere antal eksacerbationer, end hvad der ville have forekommet i klinisk praksis som følge af optimeret standardbehandling og hyppigere monitorering. Da der er usikkerhed om antagelsen og overførbarehedem til dansk klinisk praksis, er der foretaget en følsomhedsanalyse, hvor multiplikatoren sættes til 0, således at der antages, at patienter ikke får flere eksacerbationer efter studiets afslutning. Fjernelse af eksacerbationsmultiplikatoren fra modellen resulterer i en ICER på ca. ■ DKK pr. QALY.

Som følge af at opfølgningstiden i NAVIGATOR kun var 52 uger, er der betydelig usikkerhed vedrørende den gennemsnitlige behandlingsvarighed, såfremt tezepelumab



anvendes i dansk klinisk praksis. Der foretages derfor følsomhedsanalyser, hvor antagelser for dette justeres i modellen. Antagelser omkring behandlingsvarighed med tezepelumab har begrænset betydning for resultatet.

Analysen af T2-low-populationen er generelt behæftet med væsentlige usikkerheder, da datagrundlaget, som bruges til at modellere effekten, er baseret på et sparsomt evidensgrundlag som beskrevet ovenfor.

Forskellige studier og populationer indgår i datagrundlaget for klinisk effekt og sundhedsøkonomiske modellering, hvilket yderligere medfører usikkerhed.

Patienter med T2-high astma

I den sundhedsøkonomiske analyse for patienter med T2-high astma har ansøger udarbejdet en omkostningsminimeringsanalyse, hvor der sammenlignes med dupilumab. Omkostningsminimeringsanalysen tager udgangspunkt i en antagelse om ligeværdig klinisk effekt og sikkerhed og således ingen forskel i QALY-gevinst mellem de to behandlinger. Hospitals- og patientomkostninger er estimeret ud fra Medicinrådets udvidede sammenligningsgrundlag for biologiske lægemidler til svær astma.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for T2-high-populationen viser, at de inkrementelle omkostninger ved anvendelse af tezepelumab er [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP bliver resultatet -167.430 DKK.

Tabel 3. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse for patienter med T2-high astma, diskonterede tal

	Tezepelumab	Dupilumab	Forskel
Lægemedelomkostninger (DKK)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger (DKK)	13.514	16.262	-2.749
Patientomkostninger (DKK)	16.984	23.812	-6.828
Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af tezepelumab til patienter med T2-low astma vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 42,5 mio. DKK i år 5.

Der er ikke udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse for anvendelse af tezepelumab til T2-high-populationen. Baggrunden for dette er, at lægemidlet vil blive ligestillet med adskillige andre lægemidler med overlappende indikation og indgå i Amgros' udbud for disse lægemidler. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne ved udbuddet, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel tezepelumab vil opnå over de næste fem år.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	16
1.1	Om vurderingen	16
1.2	Svær astma	16
1.3	Tezepelumab.....	18
1.4	Nuværende behandling	18
2.	Effekt og sikkerhed	20
2.1	Litteratursøgning.....	20
2.2	Kliniske studier.....	21
2.2.1	PATHWAY.....	23
2.2.2	NAVIGATOR.....	23
2.2.3	SOURCE	23
2.2.4	Medicinrådets vurdering af de kliniske studier.....	23
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	24
2.3.1	Population.....	25
2.3.2	Intervention	29
2.3.3	Komparator	29
2.3.4	Effektmål	30
2.4	Sammenligning af effekt	30
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	30
2.4.2	Effekt af tezepelumab vs. placebo i T2-high vs. T2-low-populationen	31
2.4.3	Effekt af tezepelumab vs. andre biologiske lægemidler i T2-high-populationen i NMA.....	34
2.5	Sammenligning af sikkerhed	35
2.5.1	Uønskede hændelser i den randomiserede studieperiode	35
2.5.1.1	Specifikke events af interesse.....	36
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	39
3.1	Sundhedsøkonomisk analyse for patienter uden tegn på type 2-inflammation.....	39
3.1.1	Analyseperspektiv	39
	Medicinrådets vurdering.....	39
3.1.2	Metode, model og antagelser.....	39
3.1.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	44
3.1.4	Omkostninger	45
3.1.4.1	Lægemedielomkostninger	45
3.1.4.2	Hospitalsomkostninger	46
3.1.4.3	Bivirkningsomkostninger	49
3.1.4.4	Patientomkostninger	49



3.1.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	50
3.2	Sundhedsøkonomisk analyse for patienter med type-2 inflammation eller allergisk astma	50
3.3	Resultater	51
3.3.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for T2-low-populationen	51
3.3.2	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for T2-high-populationen	51
3.3.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	52
4.	Budgetkonsekvenser	55
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel for T2-low-populationen.....	55
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen for T2-low-populationen	56
5.	Diskussion.....	57
6.	Referencer	59
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	62
8.	Versionslog	63
9.	Bilag.....	64



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 62.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ACQ:	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AQLQ:	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FeNO:	Ekshaleret fraktion af nitrogen oxid
FEV1:	Forceret ekspiratorisk volumen i det første sekund
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICS:	Inhalationskortikosteroid
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LSmean:	<i>Least Square mean</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
OCS:	Oral kortikosteroid
OR:	<i>Odds ratio</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SE:	<i>Standardized Error</i>
T2-low	Uden tegn på type 2-inflammation
T2-high	Med tegn på type 2-inflammation



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tezepelumab til behandling af patienter med ukontrolleret svær astma.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. september 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende svær astma og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Svær astma

Astma er en heterogen sygdom, som skyldes kronisk inflammation i luftvejene, der medfører hyperreaktive luftveje med tendens til sammentrækning af den glatte muskulatur. De typiske symptomer på astma er hoste, åndenød og pibende vejrtrækning samt tendens til lungeinfektioner. Symptomerne kan optræde spontant eller være udløst af faktorer som fysisk anstrengelse, luftvejsirritanter (f.eks. tobak) eller luftbårne allergener (f.eks. fra pollen, dyrehår eller husstøvmider). Sværhedsgraden af astma bestemmes retrospektivt på baggrund af den behandlingsintensitet, som kræves for at opnå tilfredsstillende sygdomskontrol. Graden af sygdomskontrol vurderes ud fra hyppigheden af dagsymptomer, natsymptomer, begrænsning i aktivitet og behov for anfaldsmedicin, mens den fremtidige risiko for tab af astmakontrol og eksacerbationer (akut forværring) vurderes ud fra bl.a. lungefunktion og tidligere eksacerbationer. Behandlingen justeres efter sygdomskontrolgrad. Utilstrækkeligt kontrolleret astma beskriver alene symptomgennembrud på den aktuelle behandling og siger i sig selv intet om den underliggende astmasværhedsgrad [1,2].

Det er estimeret, at ca. 10 % af den danske population har astma [1]. Prævalensen af svær astma er estimeret til at udgøre 4-8 % af alle patienter med astma [2].

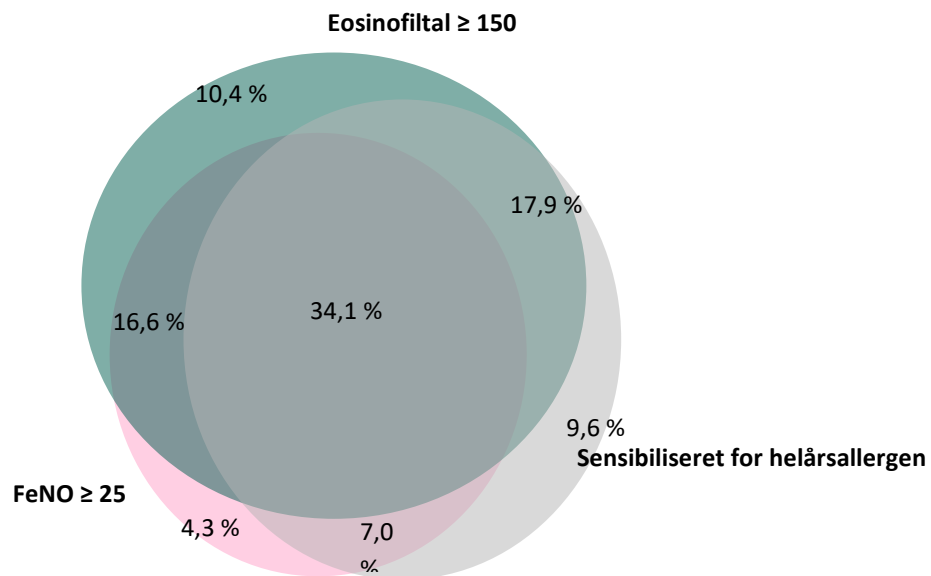
Ca. 70 % af patienter med svær astma har type 2-inflammation [3]. Type 2-inflammation opstår ved, at allergenstimulation medfører produktion af cytokinerne IL-4, IL-5 og IL-13 fra det adaptive immunsystem. Type 2-inflammation kan også initieres af virus, bakterier og irritanter, der stimulerer det innate immunsystem via produktion af IL-25, IL-33 og thymic stromal lymfopoitin (TSLP). Type 2-inflammation er ofte karakteriseret ved forhøjet blodeosinofile celler (eosinofil astma) og/eller forhøjet nitrogenoxid i udåndingsluften (FeNO) (astma med forhøjet FeNO) og/eller allergi (allergisk astma). Ved allergisk astma er der samtidig påvist IgE-sensibilisering for allergener i form af forhøjet



specifikt IgE i blodet eller positiv hudprøvetest med standardiserede allergenekstrakter [3]. Nogle patienter med svær astma med type 2-inflammation er alene karakteriseret ved forhøjede blodeosinofile celler, forhøjet FeNO eller allergi, mens de fleste patienter har flere eller alle tre karakteristika.

Se Figur 1 herunder for skitseret oversigt over biomarkørudtryk baseret på tal fra NAVIGATOR-populationen.

Figur 1: Skitseret overblik over fordelingen af biomarkørudtryk baseret på tal fra NAVIGATOR



Forhøjet eosinofiltal i blodet og forhøjet FeNO er relativt sikre biomarkører for, at der er type 2-inflammation involveret i sygdomsopkomsten, mens sensibilisering for et helårsallergen ikke nødvendigvis betyder, at patientens astma er allergidrevet. Målingen påviser alene, om patienter er sensibiliseret for et helårsallergen, men ikke om eksponering for allergenet fører til symptomer; dvs. det er ikke en undersøgelse af, om allergien driver astmaen. Det kan det være i nogle tilfælde, men ikke for alle patienter. I klinisk praksis laves en helhedsvurdering af patienten, hvor sensibilisering, niveauet af IgE-antistoffer i blodet og/eller resultatet af en hudprøvetest og sygehistorie med kliniske tegn på allergi indgår i vurderingen.

Medicinerådet vælger på den baggrund ikke at inkludere biomarkøren for sensibilisering for et helårsallergen i definitionen af type 2-inflammation i denne vurdering.

Svær astma uden type 2-inflammation er en heterogen patientgruppe, da den er defineret ved et fravær af biomarkører og dermed ikke har en selvstændig biomarkør for gruppen som helhed. T2-low-astma inkluderer de neutrofile og paucigranulocytære astma-subtyper. Fænotypen ses meget sjældent hos børn. T2low fænotypen er karakteriseret ved højere alder, senere astma-debut, højere BMI, nedsat



behandlingseffekt af inhalationscorticosteroid (ICS) [4] og oftere historie med aktiv eller tidligere rygning, sammenlignet med T2high fænotypen. Det er i tillæg hyppigere forekomst af komorbiditeterne obstruktiv søvnapnø, gastro-intestinal refluks sygdom (GERD) og hypertension ved T2-low astma [5]. I klinisk praksis er disse patienter derfor sværere at behandle og kan have hyppigere kontakter med sundhedssektoren.

1.3 Tezepelumab

Tezepelumab (Tezspire) er indiceret som en tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne og unge på 12 år og derover med svær astma, der ikke er kontrolleret tilstrækkeligt på trods af en høj dosis inhalationskortikosteroider plus et andet astmalægemiddel til vedligeholdelsesbehandling [6].

Den anbefalede dosis er 210 mg tezepelumab ved subkutan injektion hver 4. uge.

Tezepelumab er et monoklonalt antistof (IgG2λ), der er rettet imod thymisk stromal lymfopoietin (TSLP) og forhindrer dets interaktion med den heterodimere TSLP-receptor. Ved astma inducerer både allergiske og ikke-allergiske triggere TSLP-produktionen. Blokering af TSLP med tezepelumab reducerer et bredt spektrum af biomarkører og cytokiner forbundet med luftvejsinflammation (f.eks. eosinofiler i blodet, submukosale eosinofiler i luftvejene, IgE, FeNO, IL-5 og IL-13). Tezepelumabs virkningsmekanisme ved astma er dog ikke endeligt fastlagt [6].

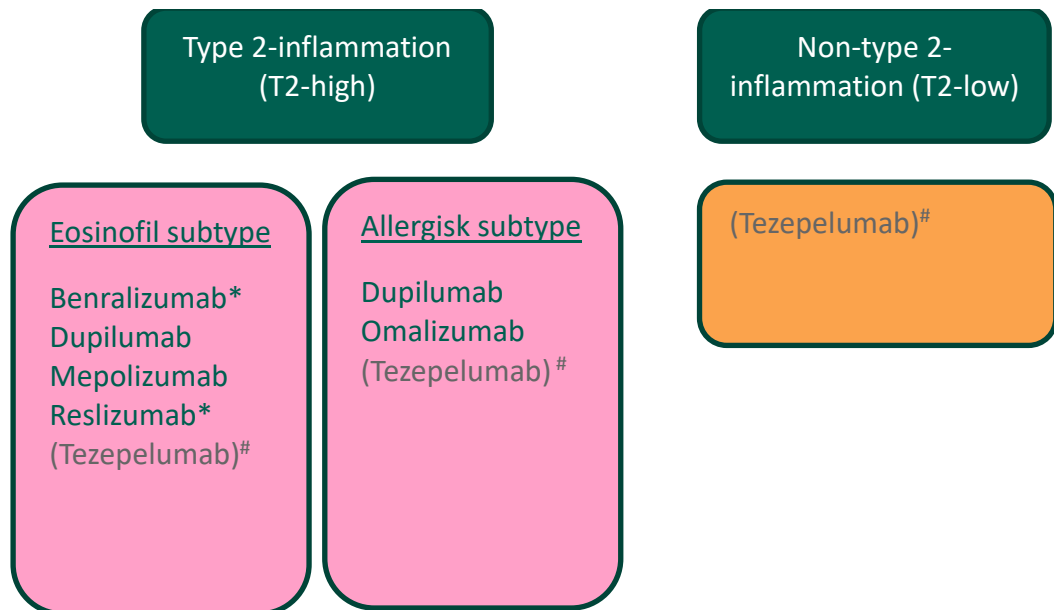
Tezepelumab har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingsmuligheder, som er godkendt af EMA til behandling af børn, unge og voksne med svær astma, som er kandidater til biologisk behandling, er skitseret herunder i Figur 2.



Figur 2: Oversigt over lægemidler som anvendes til forskellige fænotyper af svær astma



*Kun godkendt til voksne fra 18 år

#Afhænger af Medicinrådets vurdering og anbefaling

Behandling med biologiske lægemidler forudsætter utilstrækkeligt respons trods optimeret astmabehandling, sikker diagnose og udelukkelse af differentialdiagnoser. Dvs. at patienterne er udredt systematisk, og at potentielle triggere, komorbiditeter og barrierer for egenomsorg, sygdomsforståelse, optimal behandlingsadhærens samt inhalationsteknik er afdækkede og taget hånd om. Utilstrækkeligt respons defineres som ≥ 2 årlige eksacerbationer, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. biologiske lægemidler til svær astma.

Til patienter med type 2-inflammation og forhøjet eosinofiltal i blod/sputum er tillægsterapi med dupilumab, mepolizumab, reslizumab eller benralizumab en mulighed, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning. Alle lægemidlerne er ligestillede i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. biologiske lægemidler til svær astma. Dupilumab er et antistof, som hæmmer IL-4 og IL-13-signalerings [7], mens de øvrige lægemidler er antistoffer rettet mod IL-5 eller IL-5-receptoren (IL-5R) [8–10].

Lægemidlerne har overlappende indikationer, men der er enkelte forskelle, se Tabel 4 herunder.

Til voksne patienter og børn over 6 år med svær allergisk astma, som har en positiv hudpricktest eller forhøjet specifik IgE for et helårs luftbåret allergen, er en behandlingsmulighed desuden tillægsterapi med anti-IgE-behandling i form af omalizumab. Omalizumab er et antistof rettet mod IgE, som hindrer binding af IgE til immunsystemets celler, hvorved allergiske reaktioner reduceres [11]. Medicinrådet har



ligestillet omalizumab og dupilumab til voksne og børn over 6 år med svær allergisk astma. Omalizumab administreres subkutant hver 2. eller hver 4. uge og kan blive administreret som hjemmebehandling. Dosis og interval er afhængig af vægt og IgE-niveau.

Tabel 4. Biologiske lægemidler som anvendes til svær astma

Lægemiddel	Indikation	Anbefalet af MR
Benralizumab	Tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med svær utilstrækkeligt kontrolleret, eosinofil astma [9]	Ja
Dupilumab	Tillæg til vedligeholdelsesbehandling til voksne og unge fra 6 år og derover med svær, utilstrækkeligt kontrolleret astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet fraktion af ekshaleret nitrogenoxid (FeNO) [7]	Ja, kun ved forhøjet eosinofiltal
Mepolizumab	Tillægsbehandling til voksne, unge og børn over 6 år med svær, utilstrækkeligt kontrolleret, eosinofil astma [10]	Ja i behandlingsvejledning over 12 år
Reslizumab	Tillægsbehandling til voksne patienter med utilstrækkeligt kontrolleret svær eosinofil astma [8]	Ja i behandlingsvejledning
Omalizumab	Tillægsterapi til voksne, unge og børn over 6 år for at forbedre astmakontrollen hos patienter med utilstrækkeligt kontrolleret svær, vedvarende, allergisk astma [11]	Ja i behandlingsvejledning

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning, som er fundet tilfredsstillende.



2.2 Kliniske studier

Tabel 5. Kliniske studier af tezepelumab, som indgår i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PATHWAY	Moderat-svær astma	Tezepelumab	Placebo	Eksacerbationsrate, FEV1, ACQ-6, AQLQ	Nej
NAVIGATOR	Moderat-svær astma	Tezepelumab	Placebo	Eksacerbationsrate, FEV1, ACQ-6, AQLQ	Eksacerbationsrate, ACQ-6, EQ-5D-5L
SOURCE	Moderat-svær astma med daglig OCS-forbrug	Tezepelumab	Placebo	Eksacerbationsrate, ACQ-6, reduktion i OCS	Eksacerbationsrate, ACQ-6, EQ-5D-5L, OCS-forbrug

Studier for komparatorer i ansøgers NMA, hvor tezepelumab sammenlignes med andre biologiske lægemidler til patienter med svær astma baseret på type 2-inflammation gennemgås ikke i detaljer i denne rapport, men kan findes i ansøgers ansøgning. Studierne er tidligere gennemgået i Medicinrådets behandlingsvejledning og vurdering af dupilumab til samme population.

Studier, som ikke er inkluderet:

- DESTINATION: Bowen K, Hellqvist Å, Colice G: A phase 3, multicentre, randomized, doubleblind, placebocontrolled, parallelgroup trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 21;21(1):279. [12]
- DESTINATION: Andrew Menzies-Gow, Sandhia Ponnarambil, John Downie, Karin Bowen, Åsa Hellqvist, and Gene Colice. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020; 21: 279. [13]

Enkelte sikkerhedsopgørelser fra dette studie indgår i vurdering af sikkerhed.



- CASCADE: Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial - The Lancet Respiratory Medicine. [14]

Effektmålene i studiet er primært biomarkør-niveauer og derfor ikke direkte patientrelevante.



2.2.1 PATHWAY

PATHWAY er et fase 2, randomiseret dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, som sammenligner tre doser af subkutan tezepelumab med placebo over 52 uger (lav dosis: 70 mg hver 4. uge; medium dosis: 210 mg hver 4. uge; høj dosis: 280 mg hver 2. uge). Det primære endepunkt er årlig eksacerbationsrate. Subkutan injektion med 210 mg hver 4. uge er den godkendte indikation. Studiet inkluderer patienter med ukontrolleret medium-svær astma, som får medium-dosis (~50 %) eller højdosis ICS plus en 2nd controller. Patienter blev inkluderet, hvis de havde oplevet 2 eller flere eksacerbationer indenfor det seneste år, eller 1 alvorlig eksacerbation, som førte til indlæggelse. Der var ingen eksklusionskriterier vedr. biomarkører [15]

2.2.2 NAVIGATOR

NAVIGATOR er et fase 3, randomiseret dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, som sammenligner 210 mg subkutan tezepelumab hver 4. uge med placebo over 52 uger. Det primære endepunkt er årlig eksacerbationsrate. Sekundære endepunkter inkluderer FEV1, ACQ, og AQLQ. Studiet inkluderer patienter med ukontrolleret medium-svær astma, som får medium-dosis (~25 %) eller højdosis ICS plus en 2nd controller. Patienter blev inkluderet, hvis de havde oplevet 2 eller flere eksacerbationer indenfor det seneste år. Der var ingen eksklusionskriterier vedr. biomarkører [16].

2.2.3 SOURCE

SOURCE er et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, som sammenligner 210 mg subkutan tezepelumab hver 4. uge med placebo over 52 uger. Det primære endepunkt er reduktion fra baseline til 48 uger i daglig OCS-dosis (kategoriseret ud fra procentvis reduktion). De fem kategorier er:

- 1) 90 – 100 % reduktion;
- 2) 75 % – < 90 % reduktion;
- 3) 50 % – < 75 % reduktion;
- 4) 0 – < 50 % reduktion;
- 5) Ingen ændring eller et øget forbrug.

Sekundære endepunkter inkluderer eksacerbationsrate, andre opgørelser over OCS-forbrug, FEV1, ACQ og AQLQ. Studiet inkluderer patienter med ukontrolleret svær astma, som får højdosis ICS plus en 2nd controller og OCS på minimum 7,5 mg prednisolon dagligt. Patienter blev inkluderet, hvis de havde oplevet 1 eller flere eksacerbationer indenfor seneste år. Der var ingen eksklusionskriterier vedr. biomarkører [17].

2.2.4 Medicinrådets vurdering af de kliniske studier

Studiedesign og studietyper svarer til andre indikationer indenfor svær astma. Medicinrådet vurderer, at studierne kan anvendes til vurdering af tezepelumab. Se næste afsnit for vurdering af studiepopulationen.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 6. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	<p>Patienter ≥ 12 år med moderat-svær astma, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med medium-højddosis ICS plus 2nd controller</p> <p>Opdelt i subpopulationer:</p> <p>T2-high (Eosinofiltal ≥ 150 og/eller FeNO ≥ 25)</p> <p>T2-low Eosinofiltal < 150 og FeNO < 25)</p>	<p>Der er inkluderet patienter med moderat astma, og der er ikke tilstrækkelig information om optimering af anden behandling, adhærens og inhalationsteknik inden opstart af biologisk behandling.</p> <p>Fordelingen mellem T2-high og T2-low er ikke sammenlignelig med forventet dansk praksis.</p> <p>Populationerne er i øvrigt tilpas sammenlignelige, jf. baselinekarakteristik.</p> <p>Evidensgrundlaget for tezepelumab hos unge 12-18-årige er meget spinkelt. Vurderinger foretaget i denne rapport vil derfor kun være gældende for voksne patienter.</p>	<p>T2-high (Eosinofiltal ≥ 150 og/eller FeNO ≥ 25 og højddosis ICS) anvendt i omkostningsminimeringsanalyse</p> <p>T2-low (Eosinofiltal < 150 og FeNO < 25 og højddosis ICS) anvendt i cost-utility-analyse</p>
Intervention	Tillæg af 210 mg tezepelumab ved subkutan injektion hver 4. uge	Ingen kommentarer	Tillæg af 210 mg tezepelumab ved subkutan injektion hver 4. uge
Komparator	<p>T2-high: Andre biologiske lægemidler. Dupilumab anses som primær komparator, da indikationen har størst overlap med tezepelumab og er ligestillet med andre alternativer.</p> <p>T2-low: Intet tillæg til optimeret standardbehandling (placebo)</p>	Dupilumab er ligestillet med øvrige lægemidler og kan derfor anvendes som primær komparator for T2-high.	<p>T2-high: andre biologiske lægemidler. Dupilumab anvendes som primær komparator.</p> <p>T2-low: Intet tillæg til optimeret standardbehandling (placebo)</p>



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Effekt mål	Eksacerbationsrate, ACQ, AQLQ, lungefunktion, OCS-reduktion, sikkerhed	Effektmålene svarer til det som er klinisk relevant.	Eksacerbationsrate, ACQ-6, OCS-forbrug, EQ-5D-5L

2.3.1 Population

Patientpopulationen i NAVIGATOR og PATHWAY indeholder både patienter med moderat og svær astma. Baselinekarakteristika kan ses af Tabel 7 og Tabel 8

Tabel 7. Baselinekarakteristika for NAVIGATOR [16]

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Tezepelumab (N=528)	Placebo (N=531)	Total (N=1059)
Age — yr	49.9±16.3	49.0±15.9	49.5±16.1
Male sex — no. (%)	193 (36.6)	194 (36.5)	387 (36.5)
White race — no. (%) †	332 (62.9)	327 (61.6)	659 (62.2)
Body-mass index ‡	28.7±7.1	28.3±6.9	28.5±7.0
Dose of inhaled glucocorticoids — no. (%)			
Low	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Medium	131 (24.8)	132 (24.9)	263 (24.8)
High	397 (75.2)	398 (75.0)	795 (75.1)
Use of oral glucocorticoids — no. (%)			
Yes	49 (9.3)	51 (9.6)	100 (9.4)
No	479 (90.7)	480 (90.4)	959 (90.6)
Prebronchodilator FEV ₁ — % of predicted normal value	62.8±18.0	62.7±18.0	62.7±18.0
ACQ-6 score ¶	2.8±0.8	2.8±0.8	2.8±0.8
AQLQ(S)+12 overall score ¶¶			
No. of patients evaluated	527	529	1056
Mean	3.9±1.0	3.9±1.0	3.9±1.0
FENO level			
No. of patients evaluated	522	527	1049
Mean — ppb	41.4±36.3	46.3±44.7	43.8±40.8
Median (range) — ppb	31.0 (5.0–235.0)	30.0 (5.0–265.0)	30.0 (5.0–265.0)
<25 ppb — no. (%)	213 (40.8)	220 (41.7)	433 (41.3)
≥25 ppb — no. (%)	309 (59.2)	307 (58.3)	616 (58.7)
Blood eosinophil count			
Mean — cells/μl	327±293	353±488	340±403
Median (range) — cells/μl	250 (0–3650)	250 (0–8170)	250 (0–8170)
<300 cells/μl — no. (%)	309 (58.5)	309 (58.2)	618 (58.4)
≥300 cells/μl — no. (%)	219 (41.5)	222 (41.8)	441 (41.6)
Serum total IgE — IU/ml			
Mean	515.7±959.8	614.1±1159.5	565.0±1065.2
Median (range)	194.9 (1.5–12,823.2)	196.7 (1.5–9740.9)	195.6 (1.5–12,823.2)



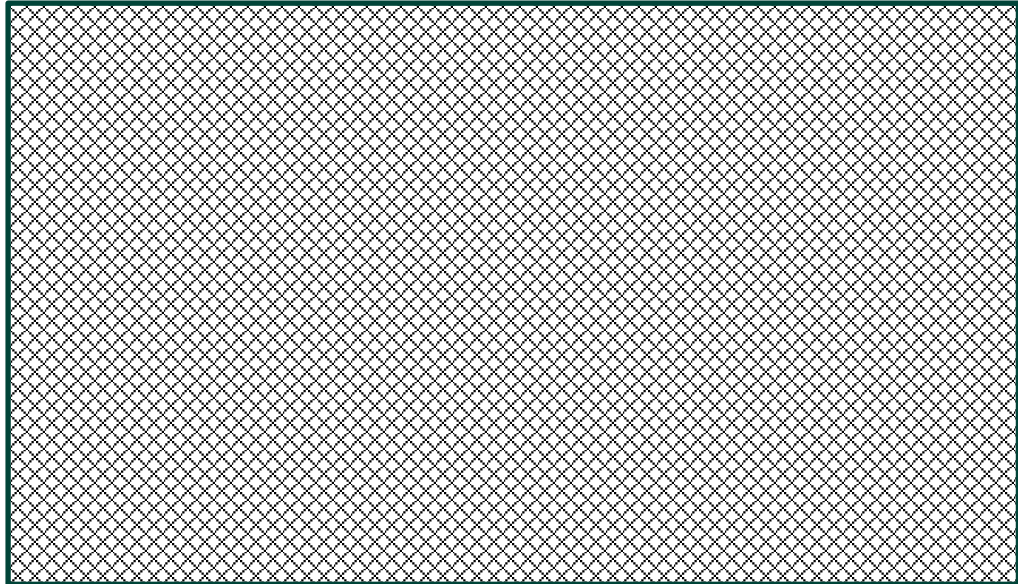
Table 8. Baselinekarakteristika for PATHWAY [15]

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics in the Intention-to-Treat Population.*					
Characteristic	Placebo (N=138)	Low-Dose Tezepelumab (N=138)	Medium-Dose Tezepelumab (N=137)	High-Dose Tezepelumab (N=137)	Total Tezepelumab (N=412)
Age — yr	52.3±11.7	50.8±12.4	52.7±12.7	50.4±12.3	51.3±12.4
Male sex — no. (%)	44 (31.9)	49 (35.5)	50 (36.5)	46 (33.6)	145 (35.2)
White race — no. (%)†	123 (89.1)	131 (94.9)	128 (93.4)	122 (89.1)	381 (92.5)
Body-mass index‡	28.5±5.6	28.3±5.1	28.5±4.9	27.6±5.0	28.1±5.0
FEV ₁ before bronchodilation — liters	1.82±0.59	1.91±0.67	1.83±0.58	1.83±0.57	1.86±0.61
ACQ-6 score§	2.66±0.69	2.72±0.79	2.70±0.80	2.64±0.74	2.69±0.77
AQLQ(S)+12 score¶	4.09±0.87	4.17±0.93	4.20±0.91	4.08±0.91	4.15±0.92
Asthma symptom score	1.70±0.59	1.67±0.62	1.74±0.57	1.67±0.60	1.69±0.60
Dose level of inhaled gluco- corticoids — no. (%)					
Medium	73 (52.9)	67 (48.6)	70 (51.1)	71 (51.8)	208 (50.5)
High	65 (47.1)	71 (51.4)	67 (48.9)	66 (48.2)	204 (49.5)
Blood eosinophil count — cells/μl					
Mean	380±328	352±288	365±351	385±433	367±361
Median (range)	275 (0–1870)	280 (10–1600)	280 (0–3180)	260 (0–3990)	280 (0–3990)
Total serum IgE — IU/ml					
Mean	475±1272	323±890	484±1402	358±595	388±1018
Median (range)	148 (6–11,860)	112 (2–7423)	135 (2–11,430)	149 (2–3814)	130 (2–11,430)
FeNO					
No. of patients evaluated	137	137	135	133	405
Mean — ppb	37.8±39.7	35.6±47.8	31.5±29.8	33.3±34.4	33.5±38.1
Median (range) — ppb	22.0 (3.5–276.3)	22.5 (2.5–349.0)	22.0 (4.0–152.5)	21.0 (2.0–217.5)	22.0 (2.0–349.0)

Fordelingen af patienter med og uden de relevante biomarkører for type 2-inflammation er opgjort i NAVIGATOR studiet (n=1055). Patientgruppen, som er undersøgt i NAVIGATOR, inkluderer 84 % patienter (n=896) med tegn på type inflammation (T2-high) defineret ved forhøjet eosinofiltal ≥ 150 og/eller forhøjet FeNO ≥ 25 ppb. Ud af de 16 % (n=159) af patienterne, som ikke havde eosinofiltal ≥ 150 eller FeNO ≥ 25 , var 60 % sensibiliseret for et helårsallergen. De specifikke tal kan ses herunder for NAVIGATOR. Bemærk, at cirklernes overlap ikke svarer til procentangivelsen.



Figur 3. Fordeling af biomarkører i NAVIGATOR



Medicinerådet har efterspurgt baselinekarakteristik opdelt ud fra, om patienter har biomarkører for type 2-inflammation - hhv. T2-high og T2-low astma defineret ud fra eosinofiltal i blod og FeNO-værdier - for at undersøge, om der var betydende forskelle i karakteristik ved baseline for de forskellige patientgrupper. Nedenfor ses baselinekarakteristik for de to subpopulationer.

Tabel 9. Baselinekarakteristik for NAVIGATOR opdelt på T2-high og T2-low

NAVIGATOR	T2-high Eosinofiltal ≥ 150 og/eller FeNO ≥ 25 (n=896)	T2-low Eosinofiltal < 150 og FeNO < 25 (n=159)
Alder	49 år	■
Køn (kvinder)	63,2 %	■
Tid siden diagnose	21,97 år	■
FEV1	1,836 L	■
Eksacerbationer seneste år	2,8	■
ACQ-6 score	2,82	■
ICS high	76,7 %	■
OCS	9,6 %	■



Table 10. Baseline characteristics for PATHWAY split by T2-high and T2-low

PATHWAY	Eosinofiltal ≥ 150 and/or FeNO ≥ 25 (n=455)	Eosinofiltal < 150 and FeNO < 25 (n=91)
Alder	51,2 år	████
Køn (kvinder)	64,2 %	████
Tid siden diagnose	-	████
FEV1	59 % predicted	████
Eksacerbationer seneste år	77,6 % (2 eksacerbationer) 11,4 % (3 eksacerbationer)	████ ████
ACQ-6 score	2,67	████
ICS high	50,3 %	████

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet har bedt ansøger om at opdele populationen i to subpopulationer hhv. T2-high og T2-low baseret på eosinofiltal i blod og FeNO i udåndingsluft.

De to populationer defineres som:

- T2-high: Eosinofiltal ≥ 150 OG/ELLER FeNO ≥ 25
- T2-low: Eosinofiltal < 150 OG FeNO < 25

Denne opdeling skyldes, at der i den nuværende behandling findes alternative biologiske lægemidler til T2-high-populationen, mens der ikke er andre lægemidler godkendt til T2-low. Det betyder, at komparator for de to subpopulationer er forskellige. Samtidig er den underliggende årsag til astmaen forskellig for de to subgrupper, og det er derfor plausibelt, at effekten af tezepelumab kan være forskellig i de to subpopulationer.

Medicinerådet vurderer, at fordelingen af voksne patienter med/uden type 2-inflammation i NAVIGATOR-studiet ikke svarer helt overens med fordelingen af patienter i klinisk praksis, hvor Medicinerådet vurderer, at der er en større andel med T2-low, end hvad der er inkluderet i NAVIGATOR-studiet.

Samtidig indeholder den undersøgte subpopulation også patienter, som er sensibiliseret for et helårsallergen (60 %), og som derfor for nogles vedkommende muligvis også har allergisk astma, og som dermed hører til i gruppen med type 2-inflammation. Kun 6 % af patienterne i NAVIGATOR (n=64) havde hverken forhøjet eosinofiltal, forhøjet FeNO eller var sensibiliseret for et helårsallergen. Herudover er der ikke udført



sputumundersøgelser på patienterne, og baseret på klinisk erfaring kan man finde tegn på eosinofil inflammation ved at undersøge sputum hos en mindre del af de patienter, som ellers ikke viser forhøjede værdier af eosinofiltal i blod eller FeNO i udåndingsluft. Disse forhold betyder, at det er usikkert, om resultatet for tezepelumab i T2-low-populationen til dels kan være drevet af patienter, som underliggende har type 2-inflammation.

Herudover er der i studierne inkluderet patienter med moderat astma, som modtager medium dosis ICS, hvor man i dansk klinisk praksis kun anvender biologiske lægemidler til patienter med svær astma, som modtager højdosis ICS plus en 2nd controller, hvilket også svarer til tezepelumabs indikation i EMA. I studierne er der forventeligt ikke sket en tilstrækkelig optimering af baggrundsindhalationsbehandling inkl. undersøgelse af adhærens og optimering af inhalationsteknik for patienterne inden opstart af biologisk behandling. Dette leder til en effekt af placebo i studierne. Disse forhold gælder også studier af andre biologiske lægemidler til svær astma, så det vurderes ikke at have afgørende betydning for sammenligningen mellem lægemidler.

Udover ovennævnte svarer baselinekarakteristika generelt overens med dansk klinisk praksis. Der ses ikke betydende afvigelser mellem studiearme og mellem T2-high- og T2-low-populationerne.

Der indgår 84 patienter mellem 12-18 år i evidensgrundlaget for tezepelumab [6]. Medicinrådet vurderer, at evidensgrundlaget for anvendelse af tezepelumab til børn og unge fra 12-18 år er meget spinkelt sammenlignet med dupilumab og omalizumab, som er undersøgt i selvstændige og større børne- og ungepopulationer. Vurderinger foretaget i denne rapport vil derfor kun være gældende for voksne patienter.

2.3.2 Intervention

Tillæg af 210 mg tezepelumab ved subkutan injektion hver 4. uge.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

T2-high:

Alle biologiske lægemidler, som kan anvendes til patientgruppen, indgår i ansøgers NMA. Ansøger har valgt at anvende dupilumab som væsentligste komparator i den sundhedsøkonomiske del for T2-high-populationen. Dupilumab har den bredeste indikation og er ligestillet med alle de øvrige lægemidler i Medicinrådets behandlingsvejledning. Dosering svarer overens med dansk klinisk praksis.

T2-low:

For T2-low-populationen anvendes optimeret standardbehandling alene som komparator, og placebo var komparator i studiet.



Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet er enig i valg af komparatorer for de to populationer. Medicinerådet vælger at rapportere resultater for sammenligningen med dupilumab.

Medicinerådet inkluderer også en sub-analyse af det primære effektmål eksacerbationsraten, hvor tezepelumab sammenlignes med omalizumab hos patienter med allergisk astma. Denne analyse indgår ikke i de sundhedsøkonomiske beregninger.

2.3.4 Effektmål

I studierne af tezepelumab indgår årlig eksacerbationsrate, rate for eksacerbationer, der fører til hospitalisering, ændring fra baseline i FEV1 (kontinuerlig), ændring fra baseline i ACQ-6-score (kontinuerlig), ændring fra baseline i AQLQ-score (kontinuerlig) og ændring fra baseline i OCS-dosis i forskellige klasser. Effektmålene rapporteres efter 52 uger fraset OCS-reduktion, som opgøres efter 48 uger.

I ansøgers NMA indgår årlig eksacerbationsrate, rate for eksacerbationer, der fører til hospitalisering, ændring fra baseline i FEV1 (kontinuerlig), ændring fra baseline i ACQ-6-score (kontinuerlig) og ændring fra baseline i OCS-dosis i forskellige klasser.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Effektmålene svarer til andre vurderinger indenfor svær astma og til de parametre, som vurderes at være relevante for patienter i klinisk praksis. Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. rate for eksacerbationer, der fører til hospitalisering, fordi den generelle årlige eksacerbationsrate anses for dækkende for evalueringen af denne effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemethode

Medicinerådet har bedt ansøger om at opdele analysen i to subpopulationer svarende til T2-high og T2-low.

T2-high:

Ansøger har indsendt en indirekte sammenligning (Bayesiansk NMA), hvor tezepelumab sammenlignes med alle biologiske lægemidler via den fælles komparator placebo. Studiedata fra PATHWAY og NAVIGATOR pooler i analysen.

Dupilumab er valgt som den mest relevante komparator i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger undersøger mange subpopulationer, hvoraf de mest relevante er de to populationer med hhv. eosinofiltal ≥ 150 og FeNO ≥ 25 .

Studiepopulationen i dupilumabstudierne er inddelt efter patienter med eosinofiltal ≥ 150 og en anden subgruppe med FeNO ≥ 25 . Den kombinerede patientpopulation med eosinofiltal ≥ 150 eller FeNO ≥ 25 (svarende til T2-high) har ikke været tilgængelig fra



dupilumab-studierne. Sammenligningen med dupilumab er derfor foretaget i de to tilgængelige populationer, som har et væsentligt overlap.

T2-low:

Direkte sammenligning med relevant komparator (placebo). Studierne PATHWAY og NAVIGATOR pooles i analysen.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at subpopulationer indenfor T2-high, som er opgjort fra dupilumab-studier, kan anvendes til at sammenligne effekt af de to lægemidler. En sammenligning med omalizumab for patienter med svær allergisk astma præsenteres ligeledes fra NMA'en.

Selvom der er enkelte forskelle mellem studierne, vurderer Medicinerådet ligesom ansøger, at de er tilpas sammenlignelige til at kunne sammenlignes i en NMA.

Medicinerådet vurderer, at PATHWAY- og NAVIGATOR-studierne er tilpas sammenlignelige, og at resultaterne kan pooles. Medicinerådet bemærker, at data fra PATHWAY ikke anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse for T2-low-populationen.

2.4.2 Effekt af tezepelumab vs. placebo i T2-high vs. T2-low-populationen

PATHWAY og NAVIGATOR:

Nedenfor ses et overblik over de poolede resultater fra PATHWAY og NAVIGATOR på eksacerbationsraten, FEV1, ACQ-6 og AQLQ opdelt i T2-high og T2-low.

Tabel 11: Resultater for tezepelumab vs. placebo i en meta-analyse af PATHWAY og NAVIGATOR opdelt i T2-high og T2-low subpopulationer

Effekt mål	Tezepelumab	Placebo	Resultat (95 % CI)
Eksacerbationsrate T2-high	■	■	Rate ratio: 0,37 (0,30; 0,45)
Eksacerbationsrate T2-low	■	■	Rate ratio: 0,63 (0,40; 1,00)
FEV1 LSmean L (SE) T2-high	■	■	■
FEV1 LSmean L (SE) T2-low	■	■	■
ACQ-6 LSmean (SE) T2-high	■	■	■
ACQ-6 LSmean (SE) T2-low	■	■	■



Effektmål	Tezepelumab	Placebo	Resultat (95 % CI)
AQLQ(S)+12 LSmean (SE) T2-high	■	■	■
AQLQ(S)+12 LSmean (SE) T2-low	■	■	■

For eksacerbationsraten ses en 63 % reduktion i T2-high sammenlignet med en 37 % reduktion i T2-low. For T2-low overlapper konfidensintervallet lige akkurat med 1. For øvrige effektmål

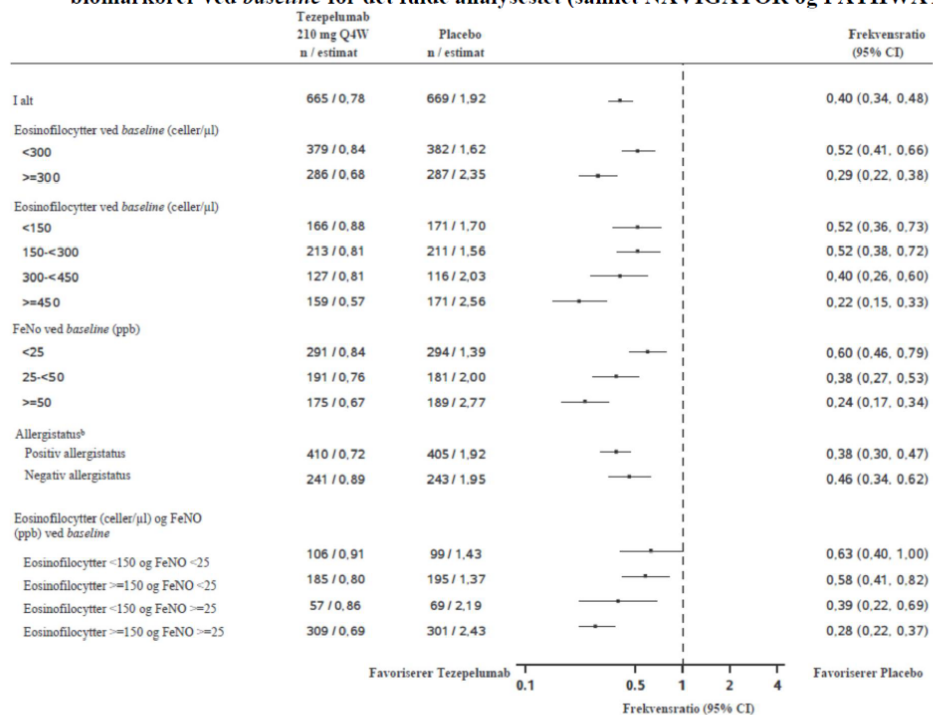
■

■ Dette gælder også livskvalitet målt ved AQLQ(S) + 12.

I sammenligningen af tezepelumab vs. placebo fra PATHWAY og NAVIGATOR kan man i subgruppeanalyser se, at reduktionerne i frekvensen af svære astmaeksacerbationer er større med stigende baseline eosinofiltal i blodet og FeNO-værdier. Se herunder for et billede af subgruppedata som rapporteret i produktresuméet [6].

Figur 4. Subgruppe-analyser af eksacerbationsraten på tværs af forskellige biomarkører i meta-analyse af PATHWAY og NAVIGATOR

Figur 1 Årlig frekvensratio for astmaeksacerbationer over 52 uger på tværs af forskellige biomarkører ved *baseline* for det fulde analysesæt (samlet NAVIGATOR og PATHWAY)^a



^a Tid i risiko defineres som den samlede varighed af tid, inden for hvilken en ny eksacerbation kan forekomme (dvs. samlet opfølgningstid minus tid under eksacerbation og 7 dage efter)

^b Allergistatus defineret af et serum IgE-resultat, der er specifikt for alle helårs-aeroallergener i FEIA-panelet.



Herudover viser NAVIGATOR-studiet at effekten af tezepelumab vs. placebo for patienter med FeNO \geq 25 og eosinofiltal $<$ 150 (RR eksacerbationsrate 0,44 (0,25; 0,76)) ikke er dårlige end effekten i patienter med FeNO $<$ 25 og eosinofiltal \geq 150 (RR eksacerbationsrate 0,63 (0,44; 0,91)). Det vil sige at begge markører kan anvendes som markører for type 2 inflammation, se tabel 12 herunder [18]. Medicinrådet bemærker dog, at en del af patienter i begge subgrupper også vil have samtidig allergi.

Tabel 12. Resultat for eksacerbationsraten for tezepelumab vs. placebo for forskellige kombinationer af eosinotal og FeNO værdier i NAVIGATOR

Subset	Treatment group	n	Number of events	Total time at-risk (years)	Annual exacerbation rate	Rate ratio
					Estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
FeNO $<$ 25, EOS $<$ 150	Teze 210 mg Q4W (N = 82)	82	77	77.7	1.12 (0.79, 1.59)	0.79 (0.48, 1.28)
	Placebo (N = 77)	77	89	69.7	1.42 (1.01, 2.02)	
FeNO $<$ 25, EOS \geq 150	Teze 210 mg Q4W (N = 131)	131	122	125.2	1.04 (0.79, 1.37)	0.63 (0.44, 0.91)
	Placebo (N = 143)	143	189	134.1	1.64 (1.27, 2.11)	
FeNO \geq 25, EOS $<$ 150	Teze 210 mg Q4W (N = 55)	55	48	53.1	0.94 (0.61, 1.45)	0.44 (0.25, 0.76)
	Placebo (N = 58)	58	105	51.9	2.15 (1.48, 3.12)	
FeNO \geq 25, EOS \geq 150	Teze 210 mg Q4W (N = 254)	254	174	242.1	0.79 (0.63, 0.98)	0.30 (0.23, 0.40)
	Placebo (N = 249)	249	491	222.5	2.61 (2.18, 3.13)	

A rate ratio less than 1 favours Tezepelumab.

Model: a negative binomial regression analysis with treatment, region, age group, history of exacerbations, subgroup (if not already included) and treatment*subgroup as covariates.

Annual exacerbation rates displayed are estimated marginal rates from the model.

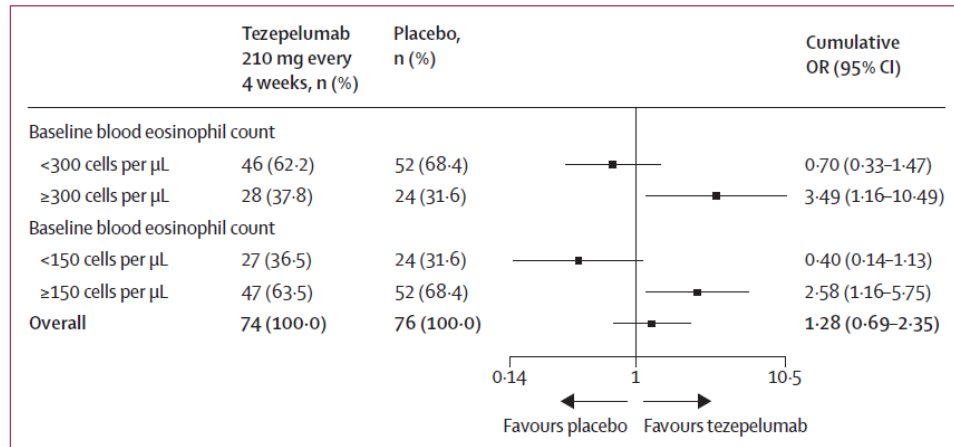
CI, Confidence interval; EOS, Eosinophils; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; N, Number of subjects in treatment group and given subgroup; n, Number of subjects in analysis; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

SOURCE:

SOURCE-studiet mødte ikke sit primære endepunkt for OCS-dosisreduktion for den samlede patientgruppe (ITT). En subgruppeanalyse baseret på eosinofiltal i blodet viste, at tezepelumab gav en reduktion i OCS-dosis for patienter med eosinofil tal over 150 og over 300 men ikke for patienter med lavere eosinofiltal $<$ 150. Estimatet for patienter med lavere eosinofiltal er til fordel for placebo, hvilket kan indikere en modsatrettet effekt [17]. Resultatet er dog baseret på små subgrupper med brede konfidensintervaller og er derfor usikkert.



Figur 5. Effekt på OCS-reduktion i SOURCE-studiet for tezepelumab vs. placebo opdelt på eosinofiltal i blodet



Ansøger har også indsendt data for eksacerbationsraten i SOURCE, og her sås en effekt i T2-high-populationen RR 0,42 (0,24; 0,72), som svarer overens med det observerede for T2-high i NAVIGATOR og PATHWAY-studierne. For T2-low kunne der ikke påvises en gavnlig effekt af tezepelumab på eksacerbationer, og estimeret peger i modsat retning (RR 3,90 (1,65; 9,24)) og er til fordel for placebo [17].

2.4.3 Effekt af tezepelumab vs. andre biologiske lægemidler i T2-high-populationen i NMA

Tabel 13 viser de rapporterede forskelle inkl. 95 % *credible interval* for sammenligning mellem tezepelumab og dupilumab i de relevante patientgrupper.

Tabel 13. Tezepelumab vs. dupilumab i populationer med hhv. forhøjet eosinofiltal eller forhøjet FeNO

	Eosinofiltal \geq 150 celler		FeNO \geq 25 bbp	
	Dupilumab 200 mg	Dupilumab 300 mg	Dupilumab 200 mg	Dupilumab 300 mg
Eksacerbationsrate (RR)				
ACQ-score (gns forskel)			-	-
Pre-BD FEV ₁ (L; gns forskel)			-	-
OCS-dosisreduktion \geq 50 % (OR)	-		-	-



* Kun rapporteret for eosinofiltal ≥ 300 i dupilumabstudier.

Ansøgers NMA viste ingen dokumenterede forskelle imellem tezepelumab og dupilumab for de inkluderede effektmål.

Der var heller ingen dokumenteret forskel mellem tezepelumab og omalizumab i patienter med allergi (eksacerbationsrate; RR: 0,60 (0,24-1,16)).

Medicinrådets vurdering

For det primære effektmål eksacerbationsraten samt øvrige effektmål kunne ansøgers NMA ikke dokumentere en klinisk betydende forskel mellem tezepelumab og dupilumab i de undersøgte populationer indenfor T2-high-populationen. Medicinrådet vurderer derfor, at effekten af tezepelumab ikke forventes at være forskellig fra andre biologiske lægemidler, der anvendes til T2-high-populationen. Samme konklusion opnås af ansøger og i to publicerede NMA-analyser af samme lægemidler til disse populationer [19–21]. Tezepelumab rangerer ofte som det bedste lægemiddel i rangeringen fra ansøgers NMA, hvilket tyder på, at der er mindre sandsynlighed for, at tezepelumab er mindre effektivt end de øvrige lægemidler. Der kan ikke dokumenteres forskelle i relevante populationer med forhøjet eosinofiltal og FeNO-værdier.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

2.5.1 Uønskede hændelser i den randomiserede studieperiode

EMA har gennemgået sikkerhedsdata for den primære sikkerhedspopulation bestående af data fra NAVIGATOR og PATHWAY. Herudover indgår data fra extensionstudiet DESTINATION i EMAs vurdering [18].

Data inkluderede 635 patienter, der var behandlet med tezepelumab i over 20 uger og 615 patienter i over 48 uger. Generelt ses der ingen store forskelle i uønskede hændelser mellem tezepelumab og placebo i den primære sikkerhedspopulation. De fleste uønskede hændelser var milde eller moderate. Der var få alvorlige uønskede hændelser, og der var færre hændelser i tezepelumabarmene primært grundet færre astma-events, hvilket afspejler effekten af behandlingen. Der var ligeledes få behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Ifølge EMA er de mest almindeligt rapporterede bivirkninger under behandlingen artralgi og faryngitis, udslæt og reaktioner på injektionsstedet [6].

Ansøger har indsendt følgende overblik over uønskede hændelser i de 3 studier af tezepelumab



Tabel 14. Overblik over uønskede hændelser observeret i tezepelumab-studier

	NAVIGATOR		PATHWAY			SOURCE	
	PBO Q4W + SoC (n=531)	Teze Q4W + SoC (n=528)	PBO Q2W + SoC (n=138)	Teze + SoC (all doses) (n=412)	Teze Q4W + SoC (n=137)	PBO Q4W + SoC (n=76)	Teze Q4W + SoC (n=74)
≥1 event, n (%)	422 (79.5)	407 (77.1)	91 (65.9)	272 (66.0)	90 (65.7)	65 (85.5)	53 (71.6)
Product-related anaphylaxis, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Product-related death, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2) ^a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥1 serious event ^a , n (%)	70 (13.2)	46 (8.7)	18 (13.0)	40 (9.7)	13 (9.5)	16 (21.1)	11 (14.9)
≥1 event leading to treatment discontinuation, n (%)	19 (3.6)	11 (2.1)	1 (0.7)	5 (1.2)	2 (1.5)	2 (2.6)	2 (2.7)
Most common AEs in NAVIGATOR ^c							
Nasopharyngitis, n (%)							
Upper respiratory tract infection, n (%)	113 (21.3)	112 (21.2)	16 (11.6)	53 (12.9)	19 (13.9)	19 (25.0)	11 (14.9)
Headache, n (%)	84 (15.8)	58 (11.0)	-	-	-	7 (9.2)	9 (12.2)
Asthma, n (%)	44 (8.3)	43 (8.1)	6 (4.3)	22 (5.3)	11 (8.0)	8 (10.5)	3 (4.1)
Bronchitis, n (%)	56 (10.5)	25 (4.7)	50 (36.2)	100 (24.3)	27 (19.7)	13 (17.1)	7 (9.5)
	31 (5.8)	24 (4.5)	7 (5.1)	22 (5.3)	5 (3.6)	3 (3.9)	4 (5.4)

2.5.1.1 Specifikke events af interesse

EMA lister følgende mulige risici [6]:

Alvorlige infektioner:

Blokering af thymisk stromal lymfopoietin (TSLP) kan i teorien øge risikoen for alvorlige infektioner. I de placebokontrollerede studier blev der ikke observeret øget forekomst af alvorlige infektioner med tezepelumab.

Patienter med eksisterende alvorlige infektioner skal behandles, inden behandling med tezepelumab initieres. Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion under behandling med tezepelumab, skal behandlingen med tezepelumab afbrydes, indtil den alvorlige infektion er overstået.

Alvorlige kardielle bivirkninger:

Ud fra EMAs (CHMPs) ønske blev ansøger bedt om at opsamle yderligere sikkerhedsdata fra LTE-studiet DESTINATION. Dette skyldes en mulig ubalance i alvorlige kardielle SAE og død, som blev opdaget efter afblænding af data. I NAVIGATOR sås der få SAE relateret til "cardiac disorders" med lidt flere events i tezepelumabarmen (5 (0.8 %) vs. 2 (0.3 %)).

LTE DESTINATION er et extension-studie af NAVIGATOR og SOURCE-studierne. Patienter, som gennemførte studierne og opfyldte kriterier, kunne gå fortsætte i dette studie. Patienter, som fik tezepelumab, forblev på tezepelumab. Patienter, som fik placebo, blev randomiseret 1:1 til tezepelumab eller placebo. Dette betyder, at den endelige ratio er 3:1. Studiet løber frem til uge 100.



827 patienter fra NAVIGATOR og 124 patienter fra SOURCE deltog i studiet. Deltagelsen var høj, idet > 90 % af dem, som kunne deltage, valgte at deltage (94,6 % fra NAVIGATOR). Den overordnede sikkerhedsprofil ligner den fra det primære data.

I det kliniske langtidsstudie DESTINATION blev der observeret en numerisk ubalance i alvorlige kardielle hændelser hos patienter, som blev behandlet med tezepelumab sammenlignet med placebo. Der er ikke fastlagt nogen årsagssammenhæng mellem tezepelumab og disse bivirkninger. Der er heller ikke identificeret nogen patientpopulation med risiko for disse bivirkninger. Der sås ikke et mønster i typen af kardielle events eller timingen af disse. Der sås heller ikke en forskel i kardielle bivirkninger, når de ikke-alvorlige hændelser og alvorlige hændelser tælles samlet.

Fra produktresuméet: Patienterne skal informeres om tegn eller symptomer, der kan tyde på en kardiell bivirkning (for eksempel smerter i brystet, dyspnø, utilpashed, svimmelhed og konfusion), og at de straks skal søge lægehjælp, hvis sådanne symptomer opstår. Hvis patienterne udvikler en alvorlig kardiell bivirkning, mens de får tezepelumab-behandling, skal behandlingen med tezepelumab seponeres, indtil den akutte bivirkning stabiliserer sig [6].

EMA har bedt om opfølgende data fra *long term extension* (LTE) DESTINATION-studiet og har bedt om yderligere opfølgning via et "post-authorisation safety study (PASS)" med det formål at yderligere karakterisere sikkerhedsprofilen for tezepelumab i *post-marketing setting*. Der er ikke fastsat et tidspunkt for denne opfølgning [18].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er ikke identificeret forskelle i frekvensen af uønskede hændelser for tezepelumab og placebo i de kliniske studier. Der er forskellige typer af bivirkninger forbundet med de biologiske lægemidler til svær astma, men samlet set ingen forskel i sværhedsgraden og hyppigheden af bivirkninger mellem behandlingerne. Ingen af behandlingerne er særligt bivirkningstunge i astmapopulationen.

På nuværende tidspunkt er det uvist, om den numeriske ubalance i alvorlige kardielle hændelser er en tilfældig observation eller en sjælden bivirkning til tezepelumab. Derfor tillægger Medicinrådet for nuværende ikke dette en afgørende betydning for lægemidlets anvendelse til størstedelen af patienterne, men vil følge EMAs opfølgning af data indenfor området.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Resultaterne for T2-low-populationen er meget usikre, fordi subpopulationen udgør en lille andel af den samlede ITT-patientpopulation. Samtidig indeholder den undersøgte subpopulation også patienter, som er sensibiliseret for et helårsallergen, og som derfor for nogles vedkommende muligvis også har allergisk astma, og som dermed hører til i gruppen med type 2-inflammation. Herudover er der ikke udført sputumundersøgelser på patienterne, og baseret på klinisk erfaring kan man finde tegn på eosinofil inflammation ved at undersøge sputum hos en mindre del af patienter, som ellers ikke



viser forhøjede værdier af eosinofile i blod eller FeNO i udåndingsluft. Disse forhold betyder, at det er usikkert, om effekten af tezepelumab i T2-low-populationen, som er af mindre størrelsesorden, til dels kan være drevet af patienter, som underliggende har type 2-inflammation.

Fordelingen af patienter med/uden type 2-inflammation i NAVIGATOR-studiet svarer ikke helt overens med fordelingen af patienter i klinisk praksis, hvor Medicinrådet vurderer, at der i voksengruppen er en større andel med T2-low, end hvad der er inkluderet i NAVIGATOR-studiet.

Herudover er der i studierne inkluderet patienter med moderat astma, som modtager middeldosis inhalationskortikosteroid (ICS), hvor man i dansk klinisk praksis kun anvender biologiske lægemidler til patienter med svær astma, som modtager højdosis ICS sammen med et andet astmalægemiddel som forebyggende behandling, hvilket også svarer til indikationen i EMA.

I studierne ses en forholdsvis god behandlingseffekt også i placebogruppen. Dette ses generelt for studier med lægemidler til svær astma og kan delvist forklares ved, at der ikke er sket en tilstrækkelig optimering af baggrundsindhalationsbehandling inkl. undersøgelse af adhærens og optimering af inhalationsteknik for patienterne inden indgang i studiet. Den blotte deltagelse i studiet medfører derved en forbedring via optimeret standardbehandling. I dansk praksis er alle patienter grundigt udredt, og behandlingen er optimeret inden opstart på biologisk behandling. Studierne afviger dermed fra dansk praksis på disse parametre. Denne vurdering gælder både studier af tezepelumab og andre lægemidler.

Indirekte analyser er generelt mere usikre end direkte sammenligninger grundet mulige forskelle i studiedesign og populationer. Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen for T2-high-populationen, er rimeligt sammenlignelige i design, og ved brug af subpopulationer bliver populationerne tilstrækkeligt sammenlignelige. Samtidig er der god overensstemmelse mellem resultaterne af de enkelte studier og sammenligningen mellem lægemidlerne. Særligt i sammenligning med omalizumab er der dog forskelle i inklusionskriterier vedr. biomarkører og dermed også i de inkluderede patienter, som gør resultaterne mere usikre for denne sammenligning.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Svarende til Medicinrådets vurdering af klinisk effekt har ansøger indsendt to sundhedsøkonomiske analyser til at estimere implikationerne ved anvendelse af tezepelumab som standardbehandling i det danske sundhedsvæsen. Den første analyse er en cost-utility analyse, der undersøger implikationerne ved anvendelse af tezepelumab+SoC hos patienter med T2-low astma, hvor der sammenlignes med patienter i behandling med SoC alene. Denne komparator er anvendt, da der på nuværende tidspunkt ikke er andre biologiske behandlinger med indikation til behandling af denne fænotype af astma. Cost-utility analysen er beskrevet i 3.1. Den anden analyse undersøger implikationerne ved anvendelse af tezepelumab hos patienter med tegn på astma med type 2-inflammation og allergisk astma. Der er her indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, hvor der sammenlignes med dupilumab, da ansøger vurderer, at den kliniske effekt og sikkerhed af tezepelumab er ligeværdig med de andre biologiske behandlinger, der på nuværende tidspunkt anvendes i behandlingen af disse patienter. Omkostningsminimeringsanalysen er beskrevet i afsnit 3.2.

3.1 Sundhedsøkonomisk analyse for patienter uden tegn på type 2-inflammation

3.1.1 Analyseperspektiv

Ansøger har valgt et begrænset samfundsperspektiv i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Analysen anvender en tidshorisont på 60 år. Patienter antages at være 54 år ved baseline baseret på gennemsnitsalderen i NAVIGATOR. Omkostninger er diskonteret med 3,5 % i år 1-35 og 2,5 % i år 36-70.

Medicinrådets vurdering

Ansøgers tilgang til perspektiv, tidshorisont og diskontering er i overensstemmelse med Medicinrådets metode.

3.1.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har indsendt en Markov-model til at estimere de inkrementelle QALYs og omkostninger associeret med anvendelse af tezepelumab+SoC overfor SoC. Modellen bygger på forskelle i andel patienter, der opnår kontrolleret astma, og forskelle i eksacerbationsfrekvenser for hhv. tezepelumab+SoC og SoC, samt disse endepunkters indvirkning på patientens livskvalitet. Der anvendes en cykluslængde på 4 uger.

Modellens struktur er skitseret i Figur 7 og Figur 8. Figur 7 beskriver, hvordan patienten enten behandles med tezepelumab+SoC eller SoC, og hvorvidt behandlingen er i kombination med eller uden orale kortikosteroider (OCS). Den egentlige Markov-model, som estimerer patienternes sygdomsforløb, fremgår af Figur 8. Afhængig af hvilken behandling der gives, har patienten forskellig sandsynlighed for at opnå kontrolleret astma og for at opleve eksacerbationer.



Kontrolleret vs. ukontrolleret astma defineres som, hvorvidt der opnås en ACQ-6 score $\geq 1,5$ eller ej. En eksacerbation er i modellen defineret som brug af OCS ≥ 3 fortløbende dage (OCS *burst*), et skadestuebesøg eller en indlæggelse. Andelen, der opnår kontrol med deres astma på tværs af behandlinger samt eksacerbationsfrekvenser, er baseret på data fra en subpopulation af NAVIGATOR og SOURCE (eosinofiltal < 150 og FeNO < 25 og højdosis ICS). Patienter har i modellen også mulighed for at miste kontrol med astmaen efter initialt at have opnået denne. Frekvensen, hvormed dette forekommer, er ligeledes baseret på NAVIGATOR og SOURCE, hvor ACQ-6 blev målt løbende i forbindelse med follow-up besøg.

Fordelingen i type af eksacerbationer, altså andel af eksacerbationer, der hhv. oplever OCS *burst*, skadestuebesøg eller indlæggelse, er udelukkende baseret på NAVIGATOR. Fordeling af eksacerbationstyper på tværs af stadier fremgår af Tabel 16. Som det fremgår af tabellen, er der variation i typen af eksacerbation, der forekommer, afhængig af hvorvidt patienten har ukontrolleret eller kontrolleret astma, hvorvidt patienten er i vedligeholdelsesbehandling med OCS, og hvorvidt patienten får tezepelumab eller ikke.

Tabel 15. Ansøgers anvendte fordeling i typer af eksacerbationer betinget af, hvilket stadium patienten befinder sig i (Kilde: NAVIGATOR T2-low)

Population	Eksacerbationstype	Tezepelumab+SoC	SoC
Kontrolleret astma og vedligeholdelse med OCS	OCS <i>burst</i>	■	■
	Skadestuebesøg	■	■
	Indlæggelse	■	■
Kontrolleret astma uden vedligeholdelse med OCS	OCS <i>burst</i>	■	■
	Skadestuebesøg	■	■
	Indlæggelse	■	■
Ikke-kontrolleret astma og vedligeholdelse med OCS	OCS <i>burst</i>	■	■
	Skadestuebesøg	■	■
	Indlæggelse	■	■
Ikke-kontrolleret astma uden vedligeholdelse med OCS	OCS <i>burst</i>	■	■
	Skadestuebesøg	■	■
	Indlæggelse	■	■

Der skelnes i modellen mellem kontrolleret- og ukontrolleret eksacerbation, der er betinget på, hvorvidt patienten har kontrol med sin astma eller ej (risiko for eksacerbation er højere for patienter med ukontrolleret astma).



Transitionssandsynlighederne, der determinerer patienternes bevægelse igennem modellen for hhv. tezepelumab+SoC og SoC, fremgår af bilag og er baseret på data fra NAVIGATOR og SOURCE i subgruppen af T2-low-patienter, som får højdosis ICS.

Som det fremgår af Figur 7, seponeres behandling med tezepelumab for de patienter, der ikke har respons på behandlingen. Disse patienter overgår til SoC alene og dermed til dertilhørende risiko for at få ukontrolleret astma og eksacerbationer. Andelen, der seponerer behandlingen med tezepelumab, er baseret på data fra NAVIGATOR, hvor der i modellen skelnes mellem frafald, som følge af manglende respons på behandling ved evalueringstidspunkt, og naturligt frafald. Førstnævnte er baseret på den andel, der blev taget af behandlingen pga. manglende respons ved evalueringstidspunkt i NAVIGATOR (██████████). Evalueringstidspunkt antages i modellen at foregå ved uge 52, altså svarende til evalueringstidspunkt i studierne. Det naturlige frafald af tezepelumab-behandling er baseret på frafald, der forekom udover frafaldet ved det egentlige evalueringstidspunkt i NAVIGATOR og SOURCE. Det naturlige frafald i modellen antages at forekomme kontinuerligt over modellens tidshorisont (1,3 pct pr. cyklus baseret på hvor mange i ITT-populationen, der frafaldt behandling frem til uge 52 i studierne).

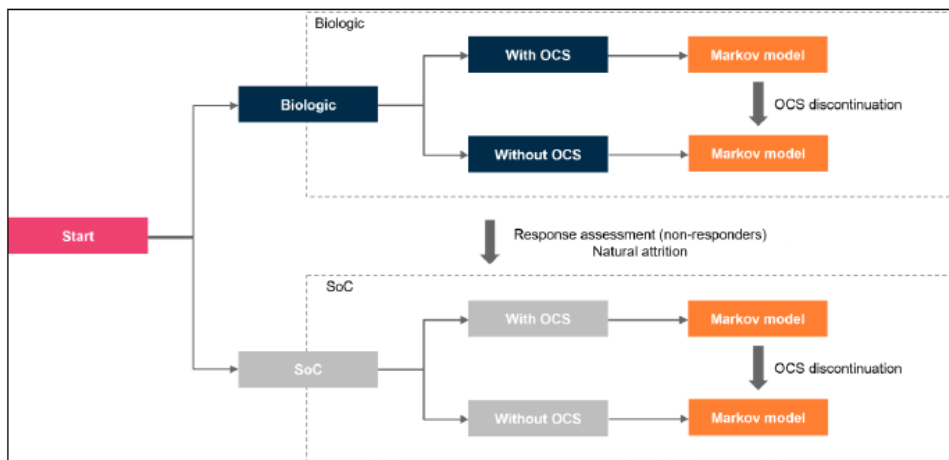
Patienter har i modellen også mulighed for at reducere eller seponere deres brug af OCS. Andelen, hvor dette forekommer på tværs af de to behandlinger, er estimeret ud fra frekvenserne for dette i SOURCE. Ændring/seponering af OCS antages at forekomme ved uge 52.

Udover det anvendte studiedata har ansøger foretaget en række centrale antagelser i den sundhedsøkonomiske model heriblandt en "eksacerbationsmultiplikator", der træder i kraft efter uge 52 i modellen. Denne er inkluderet på baggrund af en forventning om, at patienter oplever færre eksacerbationer i den tid, de indgår i det kliniske studie, som følge af optimeret SoC-behandling, hyppigere konsultationer med specialister og bedre adhærens, og dermed vil have flere eksacerbationer, når de træder ud af studiet og overgår til at blive behandlet uden for studieregi. Eksacerbationsmultiplikatoren er estimeret på baggrund af forskellen i årlig eksacerbationsrate i de 12 måneder, før patienterne indgik i placebo-armen i NAVIGATOR, og den årlige eksacerbationsrate, mens de indgik i studiet.

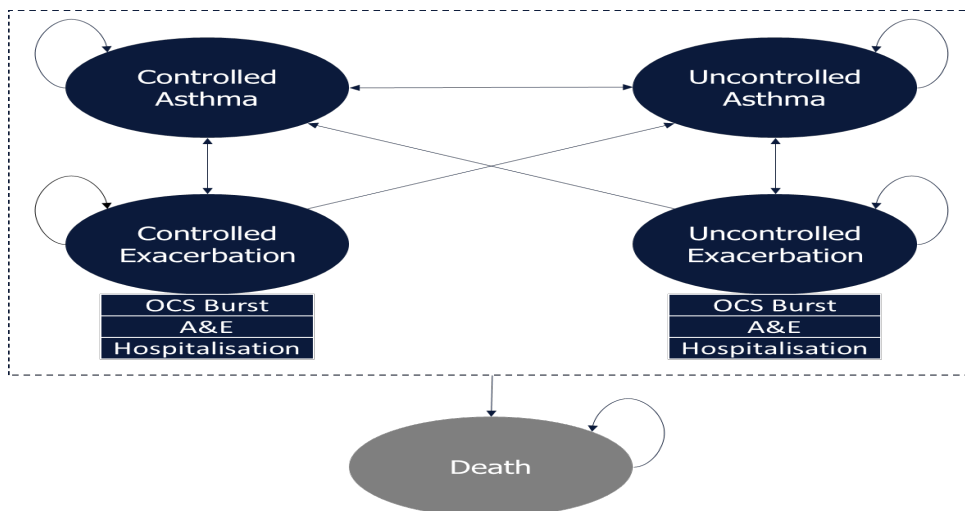
Ligeledes antager ansøger, at patienterne i modellen har en større risiko for død ved eksacerbationer, som stiger med patientens alder. Risikoen er estimeret ved brug af forskelligt eksternt data fra Storbritannien [22–24].



Figur 6. Behandlingsforløb anvendt i modellen



Figur 7. Struktur af Markov-model



Medicinrådets vurdering af metode, model og antagelser

Medicinrådet vurderer, at modelstrukturen er anvendelig til at estimere omkostningseffektiviteten af lægemidler til svær astma. Idet der er væsentlig usikkerhed omkring effekten af tezepelumab i T2-low-populationen på flere af effektmålene, betyder det, at modelleringen af tezepelumabs omkostningseffektivitet er forbundet med stor usikkerhed for denne population.

ACQ-6-spørgeskemaet bliver anvendt i dansk klinisk praksis, og cut-off-værdien på 1,5 for hhv. kontrolleret og ukontrolleret astma vurderes også at være passende. Ligeledes vurderer Medicinrådet, at definitionen af eksacerbationer i modellen stemmer overens med de definitioner, der anvendes i andre astma-studier og i dansk klinisk praksis afhængig af eksacerbationens sværhedsgrad.



Medicinrådet mener ikke, at det er relevant at inkorporere OCS-reduktion i den sundhedsøkonomiske model, da det implicerer, at SoC-armen vil have en højere reduktion i OCS end patienten i behandling med tezepelumab+SoC. At det var tilfældet i SOURCE for patienter med eosinofiltal < 150, vurderer Medicinrådet ikke giver tilstrækkeligt belæg for at kunne konkludere, at dette også vil være tilfældet i dansk klinisk praksis. Som følge deraf fjernes OCS-reduktionen fra den sundhedsøkonomiske model i Medicinrådets hovedanalyse. For at belyse OCS-reduktionens betydning for resultatet præsenteres en følsomhedsanalyse, hvor dette inkluderes. Dette har dog mindre betydning for resultatet.

I dansk klinisk praksis bliver effekten af den biologiske behandling, på samme vis som i NAVIGATOR, evalueret efter 52 uger, hvorfor frafald som følge af manglende respons vurderes at være overførbart til dansk klinisk praksis.

Derimod vurderer Medicinrådet, at der er betydelige usikkerheder ved antagelsen om "naturligt frafald", altså frafald, der forekommer på alle andre tidspunkter i NAVIGATOR end ved evalueringstidspunktet i uge 52, da det bygger på en antagelse om, at frafaldsraten fra uge 0-51 i NAVIGATOR vil fortsætte i resten af modellens tidshorisont. Erfaringen i dansk klinisk praksis for anvendelse af andre biologiske lægemidler til patienter med svær astma er, at frafald som følge af bivirkninger m.m. typisk sker inden for de første par år efter behandlingen, og sjældent forekommer efter adskillige år i biologisk behandling. Som følge af dette præsenteres følsomhedsanalyser, hvor det "naturlige frafald" hhv. opjusteres og nedjusteres for at undersøge parameterens betydning for resultatet.

Medicinrådet præsenterer også en følsomhedsanalyse, hvor eksacerbationsmultiplikatoren fjernes fra den sundhedsøkonomiske model. Baggrunden for dette valg er, at det vurderes, at der er betydelig usikkerhed om, hvorvidt størrelsen af den multiplikative effekt er overførbart til patienter i dansk klinisk praksis.

Selvom den antagne risiko for død som følge af eksacerbationer er lav, og der er studier på en dansk population, der viser en sammenhæng mellem astma og dødelighed, vurderer Medicinrådet, at der er betydelig usikkerhed omkring, hvorvidt det anvendte britiske data vedr. mortalitet og astmaeksacerbationer er overførbart til danske patienter, og hvilken rolle komorbiditeter udgør i denne sammenhæng. Ligeledes vurderer Medicinrådet, at den undersøgte periode, anvendt af ansøger, er usikker i forhold til at kunne forudsige sammenhængen mellem astma og dødelighed i dag og fremover (de anvendte studier undersøgte dødelighed i perioderne 2000-2005, 1981-2009 og 2011-2012). Ifølge klinisk erfaring er det meget sjældent, at astmaeksacerbationer kan sammenkædes med en patients dødsfald, og det forekommer langt sjældnere i danske patienter sammenlignet med de britiske data, som ansøger refererer til. Som følge af denne usikkerhed præsenteres en følsomhedsanalyse, hvor øget mortalitet som følge af astmaeksacerbationer reduceres eller helt fjernes fra analysen. Antagelsen omkring en øget dødelighed i forbindelse med astmaeksacerbationer har stor betydning for analysens resultat.



3.1.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitetsdata blev indsamlet fra uge 2-52 i NAVIGATOR og SOURCE via EQ-5D-5L-spørgeskemaet. Indsamlingen af EQ-5D i de to studier resulterede samlet i ca. 30.992 besvarelser fra 1.205 patienter. Data for ITT-populationerne bliver anvendt i den sundhedsøkonomiske model til at estimere nytteværdier i stadierne for kontrolleret og ukontrolleret astma. Der anvendes, jf. Medicinrådets metodehåndbog, danske præferencevægte udarbejdet af Jensen et al. [25]. Til estimeringen har ansøger anvendt en *mixed effects model for repeated measures*, der tager højde for korrelation mellem besvarelser foretaget af den samme patient. De estimerede nytteværdi fremgår af Tabel 10.

Til estimering af reduktion i helbredsrelateret livskvalitet som følge af eksacerbationer har ansøger anvendt nytteværdier fra et studie af Lloyd et al. [26]. Data fra Lloyd et al. har ifølge ansøger indgået i tidligere vurderinger for lægemidler til svær astma i bl.a. NICE og vil derfor være mest passende at anvende også i denne vurdering.

Studiet undersøgte indvirkning af eksacerbationer på livskvalitet blandt britiske patienter med moderat til svær astma ved indsamling af EQ-5D-3L over 4 uger. Fald i livskvalitet som følge af eksacerbationer er da estimeret på baggrund af forskelle i rapporteret livskvalitet mellem patienter, der havde eksacerbationer i den undersøgte periode, og dem som ikke havde. Eksacerbationer er i studiet defineret som eksacerbationer, der involverer brug af OCS eller hospitalsindlæggelse. Der indgik 112 patienter fra fire behandlingscentre i analysen. Det estimerede fald i livskvalitet associeret med en eksacerbation, der involverer OCS, anvendes i ansøgers model til at estimere både fald i livskvalitet ved OCS *burst* og ved skadestuebesøg. Estimeret reduktion i livskvalitet som følge af eksacerbationer fremgår Tabel 10.

Da studiets opfølgningstid var tilsvarende en cyklus i den sundhedsøkonomiske model (4 uger), er de estimerede nytteværdier fra Lloyd et al. anvendt direkte i modellen.

Tabel 16. Estimerede nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model.

Tilstand	Estimeret nytteværdi	Nedre grænse 95 % CI	Øvre grænse 95 % CI	Kilde
Kontrolleret astma	■	■	■	NAVIGATOR + SOURCE
Ukontrolleret astma	■	■	■	NAVIGATOR + SOURCE
OCS <i>burst</i> (reduktion)	■	■	■	Lloyd et al. 2007
Skadestuebesøg (reduktion)	■	■	■	Lloyd et al. 2007



Tilstand	Estimeret nytteværdi	Nedre grænse 95 % CI	Øvre grænse 95 % CI	Kilde
Indlæggelse (reduktion)	■	■	■	Lloyd et al. 2007

Ansøger har yderligere inkluderet fald i livskvalitet som følge af bivirkninger ved langvarigt OCS-forbrug.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at studiet af Lloyd kan anvendes til at bestemme fald i nytteværdi ved eksacerbationer, men bemærker, at det bidrager til usikkerheden i modellen, at der anvendes data fra en ekstern patientpopulation med data målt ved EQ-5D-3L og britiske præferencevægte, samt at der ikke er foretaget en systematisk litteratursøgning af data for *disutilities* ved eksacerbationer for at afsøge andre mulige datakilder.

Som følge af usikkerheden vedrørende de anvendte nytteværdier præsenteres følsomhedsanalyser, hvor øvre og nedre grænse af 95 % konfidensintervallerne for de estimerede nytteværdier anvendes.

Som følge af at reduktion i OCS-forbrug fjernes fra den sundhedsøkonomiske model, ses der også bort fra fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af bivirkninger ved langvarigt OCS-forbrug.

3.1.4 Omkostninger

Ansøgers model inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger i forbindelse med administration af lægemidler, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger.

3.1.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger antager, pba. Lægemidlets SmPC, at patienterne behandles med 210 mg tezepelumab subkutan hver 4. uge. Ansøger har antaget, at SoC-behandling består af højdosis ICS og LABA, og da tezepelumab gives som tillæg til standardbehandling, har ansøger antaget, at SoC-behandlingen ikke vil differentiere på tværs af tezepelumab- og SoC-armen. Lægemiddelomkostninger til standardbehandling vil i modellen derfor være identiske for begge behandlingsarme.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser om lægemiddelomkostninger.



3.1.4.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Ansøger antager, at 70 % af patienterne selv administrerer tezepelumab hjemmefra, mens de resterende 30 % får injiceret lægemidlet ambulant. Antagelsen om fordeling mellem hjemme- og ambulant administration er baseret på Amgros' udvidede sammenligningsgrundlag for mepolizumab til behandling af svær astma. Tidsforbrug og enhedsomkostninger, der anvendes til at estimere administrationsomkostninger, er ligeledes estimeret ud fra mepolizumab i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Table 17. Administrationsomkostninger for tezepelumab ved antagelse om, at 30 % får injiceret lægemidlet på hospitalet

Udgift	Omkostning 1 år, DKK	Kilde
Arbejdstid, min. Sygeplejerske	2301,6	KRL
Utensilier, samlet	7,1	Region Sjælland
Lokaler	76,1	KORA
Samlet	2384,4	

Omkostninger til sundhedsydelse ved behandling af eksacerbationer

Modellen estimerer forskelle i ressourceforbrug som følge af eksacerbationer, ved at hver type af eksacerbation er associeret med, at patienten modtager en given frekvens af forskellige relevante sundhedsydelser. Frekvenserne associeret med de forskellige sundhedsydelser er baseret på en sundhedsøkonomisk analyse af Wilson et al. [27], der undersøgte tiotropium til behandling af patienter med ukontrolleret svær astma. Frekvenserne i denne analyse er estimeret ud fra interviews med britiske praktiserende læger, astmaspecialister og lungesygeplejersker. Antal sundhedsydelser og dertilhørende omkostninger i modellen for de forskellige typer af eksacerbationer fremgår af Tabel 19. De tre typer af eksacerbationer har forskellige omkostninger som følge af at være associeret med forskellige frekvenser af brugte sundhedsydelser. Yderligere er der også tillagt en ekstra omkostning til eksacerbationerne, når indlæggelse og skadestuebesøg forekommer. Omkostninger til disse er estimeret ved anvendelse af DRG-takster.



Tabel 18. Månedlig frekvens af sundhedsydelse i forbindelse med eksacerbationer i ansøgers indsendte analyse

	OCS <i>burst</i>	Skadestue- besøg	Indlæggelse	Enheds- omkostning [DKK]	Kilde
Besøg hos praktiserende læge	■	■	■	■	Praktiserende Lægers Organisations Honorartabel
Hjemmebesøg af praktiserende læge	■	■	■	■	Praktiserende Lægers Organisations Honorartabel
Ambulant besøg hos sygeplejerske	■	■	■	■	Medicinrådets enhedsomkostninger
Hjemmebesøg af sygeplejerske	■	■	■	■	Medicinrådets enhedsomkostninger
Ambulant besøg hos lungemediciner	■	■	■	■	DRG (04MA98)
Undersøgelse af lungefunktion	■	■	■	■	Medicinrådets enhedsomkostninger
Skadestuebesøg	■	■	■	■	DRG (04MA98)
Indlæggelse	■	■	■	■	DRG (04MA20)

Omkostninger til sundhedsydelser ved behandling af kontrolleret- og ukontrolleret astma

Til at estimere ressourceforbrug i modellens stadier *kontrolleret astma* og *ukontrolleret astma* har ansøger ligeledes anvendt frekvenser estimeret af Wilson et al. Frekvenser for de to stadier fremgår af Tabel 20.



Table 19. Annual frequency and unit cost of health conditions in connection with controlled- and uncontrolled asthma in applicants' submitted analysis

	Kontrolleret astma (uden eksacerbation)	Ukontrolleret astma (uden eksacerbation)	Enhedsomkostning	Kilde
Besøg hos praktiserende læge	■	■	■	Praktiserende Lægers Organisation
Hjemmebesøg af praktiserende læge	■	■	■	Praktiserende Lægers Organisation
Ambulant besøg hos sygeplejerske	■	■	■	Medicinrådets enhedsomkostninger
Hjemmebesøg af sygeplejerske	■	■	■	Medicinrådets enhedsomkostninger
Ambulant besøg hos lungemedicinere	■	■	■	DRG
Undersøgelse af lungefunktion	■	■	■	Medicinrådets enhedsomkostninger

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet vurderer baseret på klinisk erfaring fra andre biologiske lægemidler, at andelen, der administrerer injektionen hjemmefra, er nærmere 80 %. Dog accepteres ansøgers antagelse, da det ikke er muligt at ændre denne antagelse og samtidig anvende det udvidede sammenligningsgrundlag til at estimere hospitalsomkostninger, og da det har minimal betydning for analysens resultat.

Medicinrådet bemærker, at ansøger har anvendt DRG-taksten for et ambulant besøg til at estimere omkostningen for et ambulant besøg hos en lungemediciner. Denne takst dækker som udgangspunkt de samlede udgifter til det ambulante besøg, altså både til diverse undersøgelser foretaget samt kontakt med sygeplejerske. Som følge deraf fjernes enhedsomkostningerne til sygeplejerske og undersøgelse af lungefunktion i Medicinrådets hovedanalyse, så et ambulant besøg udelukkende taksedes med DRG-taksten. Medicinrådet bemærker, at der er store forskelle i det danske og britiske sundhedsvæsen. Baseret på dansk klinisk praksis for behandling af patienter med svær astma ændrer Medicinrådet derfor også frekvenserne af sundhedsydelser anvendt i modellens respektive stadier.

For eksacerbationsstadierne er der foretaget følgende ændringer i Medicinrådets hovedanalyse baseret på dansk klinisk praksis:



- For eksacerbation af typen OCS *burst* og skadestuebesøg vurderer Medicinrådet, at det ikke er alle patienter, der som følge af eksacerbationen vil blive tilset ambulant efterfølgende. Det antages derfor, at patienter har 0,5 opfølgende ambulante besøg pr. eksacerbation.
- For eksacerbation, der medfører indlæggelse, vurderes det, at der vil være 1-2 opfølgende besøg. Det antages derfor, at patienter har 1,5 opfølgende besøg pr. eksacerbation.

Medicinrådet vurderer, at den relevante patientpopulation ikke vil blive behandlet for deres svære astma i primærsektoren, hvorfor frekvensen af besøg hos praktiserende læger sættes til 0 i alle modellens stadier.

Der er for modellens stadier *kontrolleret astma* og *ukontrolleret astma* foretaget følgende ændringer:

- Patienter med kontrolleret astma antages at have 3 ambulante besøg årligt.
- Patienter med ukontrolleret astma antages at have 5 ambulante besøg årligt.

3.1.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til behandling af bivirkninger som følge af behandling med tezepelumab, men har inkluderet omkostninger til behandling af bivirkninger, der opstår som følge af langtidsforbrug af OCS. Omkostninger associeret med sidstnævnte er estimeret ud fra et ikke-publiceret kohortestudie initieret af ansøger selv blandt britiske patienter.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet fjerner omkostninger til bivirkninger som følge af langtidsforbrug af OCS, jf. argumenterne fremsat i afsnit 3.1.2.

3.1.4.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er i ansøgers model baseret på omkostningerne estimeret i det udvidede sammenligningsgrundlag for patienter med svær astma udarbejdet af Amgros. Modellen tager således kun højde for patientomkostninger i forbindelse med administration af lægemidlet.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser om patientomkostninger, men bemærker, at det vil underestimere patientomkostningerne, da der ikke tages højde for patienttid i forbindelse med eksacerbationer, der involverer besøg på skadestue og indlæggelser. Dette vurderes dog at have minimal betydning for analysens resultat.



Tabel 20. Patientomkostninger i forbindelse med administration af tezepelumab ved antagelse om, at 30 % får injiceret lægemidlet på hospitalet

Udgift	Omkostning 1 år, DKK	Kilde
Patienttid, min. behandling	856	Danmarks Statistik
Patienttid, min. transport	1.272	Danmarks Statistik
Patients transportomkostning	707	KL/Amgros
Samlet	2.834	

3.1.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 21. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Reduktion i OCS-forbrug på basis af SOURCE	Inkluderet	Ekskluderet	3.1.2
Sundhedsrelaterede ydelser ifm. Eksacerbationer	Baseret på Wilson et al.	Baseret på estimat af dansk klinisk praksis	3.1.4

3.2 Sundhedsøkonomisk analyse for patienter med type-2 inflammation eller allergisk astma

Jf. afsnit 2.4.3 vurderer Medicinrådet, at den kliniske effekt og sikkerhed af tezepelumab overfor dupilumab ved behandling af T2-high-patienter er ligeværdig. Som følge deraf er den sundhedsøkonomiske model en omkostningsminimeringsanalyse, hvor der antages en ligeværdig QALY-gevinst ved anvendelse af hhv. tezepelumab og dupilumab.

Medicinrådet har udarbejdet sin egen omkostningsminimeringsanalyse, hvor lægemidlerne sammenlignes. Der anvendes en tidshorisont på 5 år. Administrations- og patientomkostninger er baseret på det udvidede sammenligningsgrundlag for biologiske lægemidler til svær astma. Da tezepelumab ikke indgår i sammenligningsgrundlaget, er der for dette lægemiddel taget udgangspunkt i omkostningerne for omalizumab, der administreres med samme hyppighed som tezepelumab (1 gang hver 4. uge).



3.3 Resultater

3.3.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for T2-low-populationen

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for T2-low-populationen viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af tezepelumab er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Resultaterne er præsenteret i Tabel 3-8, og Tabel 23. Tezepelumab estimeres at være forbundet med en QALY-gevinst på 0,491 og koster ca. [REDACTED] DKK mere over en livstidshorisont med en gennemsnitlig behandlingstid på ca. 9 år.

Resultaterne for T2-low-populationen er behæftet med væsentlige usikkerheder, da datagrundlaget, som bruges til at modellere effekten, er baseret på et sparsomt evidensgrundlag, de kliniske studier har inkluderet en lav andel af patienter med T2-low-fænotypen. Herudover er der usikkerhed om fænotypen på de patienter, som indgår i analysen, idet det ikke kan udelukkes, at nogle af dem kan have T2-high inflammation i form af allergi eller eosinofili målt i sputum.

Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for T2-low-populationen, diskonterede tal

	Tezepelumab+SoC	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	15,32	14,76	0,57
Totale QALY	11,93	11,44	0,49

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.317.052
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.524.959
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.3.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for T2-high-populationen

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for T2-high-populationen viser, at de inkrementelle omkostninger ved anvendelse af tezepelumab er ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP bliver resultatet -167.430 DKK.



Tabel 23. Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for T2-high-populationen, diskonterede tal

	Tezepelumab	Dupilumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger (DKK)	■	■	■
Hospitalsomkostninger (DKK)	13.514	16.262	-2.749
Patientomkostninger (DKK)	16.984	23.812	-6.828
Total	■	■	■

3.3.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådets udfører deterministiske følsomhedsanalyser for at undersøge betydningen for analysens resultat af centrale usikre parametre. Som allerede beskrevet i 3.1.2 er der usikkerhed, om hvorvidt den estimerede eksacerbationsmultiplikator er overførbart til en dansk patientpopulation, hvorfor der præsenteres en følsomhedsanalyse, hvor denne ikke anvendes i modellen. Ligeledes præsenteres en følsomhedsanalyse, hvor antagelser vedr. øget mortalitet i forbindelse med eksacerbationer fjernes, samt en analyse hvor øvre og nedre grænse af estimerede nytteværdiers konfidensintervaller anvendes.

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,491	■	■
Eksacerbations-multiplikator	Eksacerbations-multiplikator ændres fra ■ til 1 for både tezepelumab+ SoC og SoC	3.1.2	0,38	■	■
Mortalitet	Antagelse om øget mortalitet ved	3.1.2	0,053	■	■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkostnin-ger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen)
	eksacerbationer fjernes				
Mortalitet	Mortalitetsrisi-koen ved eksacerbation sættes til 25 % af risikoen anvendt i hovedanalysen	3.1.2	0,184	■	■
Behandlingslængde	Naturlig frafaldsrate af tezepelumab halveres	3.1.2	0,758	■	■
Behandlingslængde	Naturlig frafaldsrate af tezepelumab fordobles	3.1.2	0,261	■	■
OCS-reduktion	Forskelle i reduktion af OCS observeret i SOURCE for de to behandlingsarme anvendes i modellen	3.1.2	0,470	■	■
Nytteværdier	Øvre grænse af konfidens-intervaller for estimerede nytteværdier anvendes	3.1.3	0,492	■	■
Nytteværdier	Nedre grænse af konfidens-intervaller for estimerede nytteværdier anvendes	3.1.3	0,489	■	■



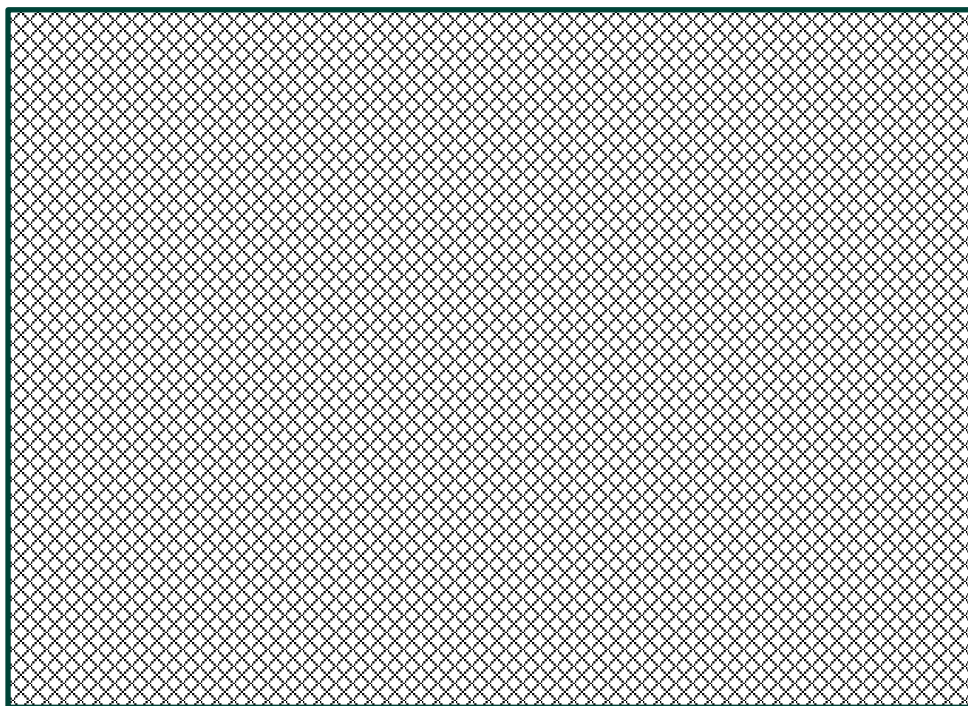
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøgers har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre såsom modellens transitionssandsynligheder, nytteværdier og fordeling i type af eksacerbationer, der forekommer. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i ansøgers ansøgning.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 9. Det ses, at punkterne overvejende ligger i første kvadrant (dyrere og bedre).

Figur 9. Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA). Antal simuleringer: 1.000

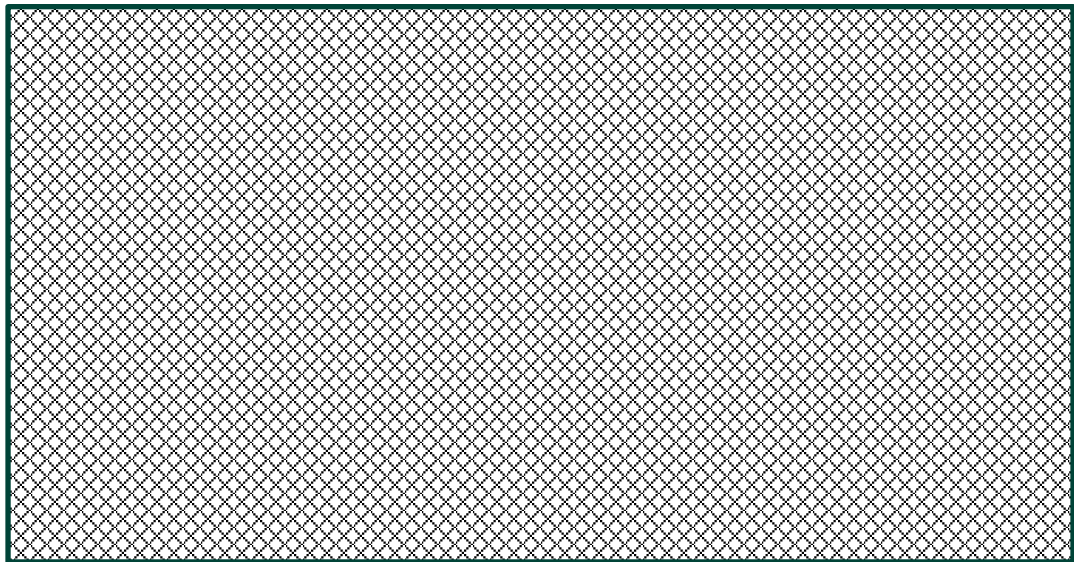


Figur 10 præsenterer sandsynligheden for, at tezepelumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 3.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder såsom sammenhængen mellem svær astma og dødelighed i Danmark. I den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en derfor ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 9. Cost-effectiveness acceptability curve udledt fra PSA.



4. Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vælger i denne sag ikke at præsentere en budgetkonsekvensanalyse ved anbefaling af tezepelumab til T2-high-populationen. Ved en anbefaling til denne patientpopulation vil lægemidlet blive ligestillet med adskillige andre lægemidler med samme indikation og indgå i Amgros' halvårslige udbud for biologiske lægemidler. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne halvårligt, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel tezepelumab vil opnå over de næste fem år. Inden for gruppen af ligestillede lægemidler anbefales det, at regionerne anvender det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Estimat af patientantal og budgetkonsekvenser ved anbefaling af tezepelumab til T2-low-populationen fremgår af hhv. 4.1 og 4.2.

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel for T2-low-populationen

Baseret på et estimat fra en af Medicinerådets tidligere vurderinger, hvor det blev vurderet, at der var 500-600 patienter med T2-high astma i 2019 og en stigning på 60 patienter årligt, og at 13 % af den samlede population i NAVIGATOR havde T2-low astma, har ansøger estimeret, at der vil være 101 patienter i år 1 og 133 patienter år 5 med T2-



low astma, der er kandidater til behandling med tezepelumab. På baggrund af dette antager ansøger, at der årligt vil være 32 patienter, der starter i behandling med tezepelumab.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Tal fra Dansk Svær Astmas årsrapport i 2022 indikerer, at der er cirka 1.000 patienter i biologisk behandling for svær astma. Medicinerådet vurderer, at ca. 30 % af patientpopulationen med svær astma har T2-low astma. Som følge deraf estimerer Medicinerådet, at der vil være cirka 300 patienter, der er i behandling med tezepelumab i år 5 i tilfælde af anbefaling.

Tabel 25. Medicinerådets estimat af antal patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Tezepelumab+SoC	200	250	300	300	300
SoC	200	150	100	0	0
Anbefales ikke					
Tezepelumab+SoC	0	0	0	0	0
SoC	300	300	300	300	300

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen for T2-low-populationen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af tezepelumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 20.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 42,5 mio. DKK i år 5.

Tabel 26. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



5. Diskussion

Medicinerådets vurdering af tezepelumab til svær astma viser, at effekten af tezepelumab synes tilsvarende til effekten af øvrige biologiske lægemidler hos patienter med tegn på type 2-inflammation (T2-high).

T2-low-populationen har for nuværende ingen biologiske lægemidler til rådighed, og tezepelumab er derved første biologiske lægemiddel, som har fået en indikation hos EMA, som omfatter denne population. Der er dog betydelig usikkerhed om effekten af tezepelumab for patienter uden tegn på type 2-inflammation, da evidensgrundlaget er yderst sparsomt, da der har indgået få patienter med de relevante karakteristika, samt at effekten synes at være af mindre størrelsesorden i denne population sammenlignet med T2-high-populationen. Yderligere kan det ikke udelukkes, at nogen af patienterne, der indgik i T2-low-populationen, har underliggende tegn på type 2-inflammation.

Studier af tezepelumab svarer til studier af andre lægemidler til svær astma og indeholder også de samme forbehold omkring overførbare til dansk klinisk praksis, særligt vedr. inklusion af patienter med moderat astma samt relativt store placeboeffekter formentlig grundet manglende optimering af astmabehandling forud for deltagelse i studierne.

Medicinerådets hovedanalyse estimerer, at ibrugtagning af tezepelumab til patienter med T2-low-astma vil resultere i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY med en QALY-gevinst på 0,491 QALYs.

Denne analyse baserer sig ligeledes på en forholdsvis lille patientpopulation, da patienter med T2-low astma udgjorde en relativt lille andel af ITT-populationerne i NAVIGATOR og SOURCE, der ligger til grund for analysen.

Den sundhedsøkonomiske analyse har yderligere en række centrale usikkerheder, hvor sammenhængen mellem dødelighed og eksacerbationer er af størst betydning. QALY-gevinsten er primært drevet af, at patienter lever længere med tezepelumab grundet færre eksacerbationer og dermed lavere dødelighed. En følsomhedsanalyse, hvor antagelser om øget mortalitet fjernes fra hovedanalysen, resulterer i en QALY-gevinst på 0,053 og en ICER på ca. [REDACTED]. Den langt overvejende del af QALY-gevinsten i hovedanalysen beror altså på antagelser om forskelle i mortalitet, mens gevinsten i livskvalitet, som følge af reduktion i antal eksacerbationer og forbedret astmakontrol, er meget begrænset i T2-low-populationen. Dette hænger også sammen med, at effekten på eksacerbationer og astmakontrol i T2-low-populationen er af mindre størrelsesorden.

Selvom Medicinerådet vurderer, at der er en sammenhæng mellem ukontrolleret svær astma og øget mortalitet i dansk klinisk praksis, vurderes det at forekomme langt sjældnere, end den anvendte mortalitetsrisiko implicerer. Der er særligt to faktorer, der taler for, at det anvendte data for mortalitet ifm. eksacerbationer overestimerer dødeligheden relativt til dansk klinisk praksis. For det første er den estimerede risiko baseret på data fra årene 1981-2012, hvor behandlingsmuligheder i dag er bedre, og en lavere dødelighed derfor er forventelig. Dernæst vurderer Medicinerådet, at britiske patienter med svær astma hyppigere er i vedvarende OCS-behandling, som også kan



medføre en højere mortalitet, relativt til danske patienter, som følge af bivirkninger. I en følsomhedsanalyse, hvor mortalitetsrisikoen ved eksacerbation sættes til 25 % af risikoen anvendt i hovedanalysen, hvor der anvendes britisk data, bliver ICER ca. [redacted] pr. QALY og med en QALY-gevinst på 0,184.



6. Referencer

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma - Monitorering og behandling af mild til moderat astma. 2021.
2. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinje for udredning og behandling af patienter med mulig svær astma. 2020.
3. Frøssing L, Silberbrandt A, Von Bülow A, Backer V, Porsbjerg C. The Prevalence of Subtypes of Type 2 Inflammation in an Unselected Population of Patients with Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1267–75.
4. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax.* 2002;57(10):875–9.
5. Ricciardolo FLM, Sprio AE, Baroso A, Gallo F, Riccardi E, Bertolini F, et al. Characterization of T2-Low and T2-High Asthma Phenotypes in Real-Life. *Biomedicines.* 2021;9(11).
6. European Medicines Agency (EMA). Tezspire: EPAR - Product Information (Produktresumé). 2023.
7. European Medicines Agency (EMA). Dupixent: EPAR - Product Information (Produktresumé). 2023.
8. European Medicines Agency (EMA). Cinqaero: EPAR - Product Information (Produktresumé). 2021.
9. European Medicines Agency. Fasentra: EPAR - Product Information (Produktresumé). 2022.
10. European Medicines Agency (EMA). Nucala: EPAR - Product Information (Produktresumé). 2022.
11. European Medicines Agency (EMA). Xolair: EPAR - Product Information (Produktresumé). 2023.
12. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020;21(1):279.
13. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe,



- uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 2023;
14. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1299–312.
 15. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(10):936–46.
 16. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(19):1800–9.
 17. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):650–60.
 18. European Medicines Agency (EMA). Tezspire: EPAR - Public Assessment Report. 2022.
 19. Pitre T, Jassal T, Angjeli A, Jarabana V, Nannapaneni S, Umair A, et al. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2022;
 20. Nopsopon T, Lassiter G, Chen M-L, Alexander GC, Keet C, Hong H, et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(3):747–55.
 21. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ*. 2022;25(1):679–90.
 22. Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, Nwaru BI, Farr A, Heaven M, et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med*. 2016;14(1):113.
 23. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007;101(8):1659–64.



24. Roberts NJ, Lewsey JD, Gillies M, Briggs AH, Belozeroff V, Globe DR, et al. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009. *Respir Med.* 2013;107(8):1172–7.
25. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):579–91.
26. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J.* 2007;16(1):22–7.
27. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12(4):447–59.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. svær astma

Formand

Bo Chawes
Professor, overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Lungemedicinsk Selskab samt udpeget af Dansk
Pædiatrisk Selskab

Medlemmer

Karin Dahl Assing
Overlæge

Region Nordjylland

Johannes Martin Schmid
Overlæge

Region Midtjylland

Sofie Lock Johansson
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Udpegning i gang

Region Sjælland

Lars Pedersen
Ledende overlæge, klinisk lektor

Region Hovedstaden

Daniel Pilsgaard Henriksen
Speciallæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Pantea Jannati
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Deltager ikke

Dansk Sygepleje Selskab

Kirsten Skamstrup Hansen
Overlæge

Inviteret af formanden

Josefine Gradman
Overlæge

Inviteret af formanden

Britta Hjerrild
Overlæge

Inviteret af formanden

Lisbet Thomsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Dan Pedersen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. april 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Tabel 27. Transitionssandsynligheder anvendt i sundhedsøkonomisk model. Kilde: NAVIGATOR og SOURCE, T2-low

Transition		Tezepelumab	SoC
Kontrolleret astma → ikke-kontrolleret astma		■	■
Kontrolleret astma → kontrolleret eksacerbation		■	■
Ikke-kontrolleret astma → kontrolleret astma		■	■
Ikke-kontrolleret astma → Ikke-kontrolleret eksacerbation	Patienter med brug af OCS i år 1	■	■
Kontrolleret eksacerbation → kontrolleret astma		■	■
Kontrolleret eksacerbation → ikke-kontrolleret astma		■	■
Ikke-kontrolleret eksacerbation → kontrolleret astma		■	■
Ikke-kontrolleret eksacerbation → ikke-kontrolleret astma		■	■
Kontrolleret astma → ikke-kontrolleret astma		■	■
Kontrolleret astma → kontrolleret eksacerbation		■	■
Ikke-kontrolleret astma → kontrolleret astma		■	■
Ikke-kontrolleret astma → Ikke-kontrolleret eksacerbation	Patienter uden brug af OCS i år 1	■	■
Kontrolleret eksacerbation → kontrolleret astma		■	■
Kontrolleret eksacerbation → ikke-kontrolleret astma		■	■
Ikke-kontrolleret eksacerbation → kontrolleret astma		■	■
Ikke-kontrolleret eksacerbation → ikke-kontrolleret astma		■	■
Kontrolleret astma → ikke-kontrolleret astma		■	■
Kontrolleret astma → kontrolleret eksacerbation		■	■
Ikke-kontrolleret astma → kontrolleret astma	Patienter med brug af OCS efter 1. år	■	■
Ikke-kontrolleret astma → Ikke-kontrolleret eksacerbation		■	■
Kontrolleret eksacerbation → kontrolleret astma		■	■
Kontrolleret eksacerbation → ikke-kontrolleret astma		■	■



Transition	Tezepelumab	SoC
Ikke-kontrolleret eksacerbation → kontrolleret astma	■	■
Ikke-kontrolleret eksacerbation → ikke-kontrolleret astma	■	■
Kontrolleret astma → ikke-kontrolleret astma	■	■
Kontrolleret astma → kontrolleret eksacerbation	■	■
Ikke-kontrolleret astma → kontrolleret astma	■	■
Ikke-kontrolleret astma → Ikke-kontrolleret eksacerbation	■	■
Kontrolleret eksacerbation → kontrolleret astma	■	■
Kontrolleret eksacerbation → ikke-kontrolleret astma	■	■
Ikke-kontrolleret eksacerbation → kontrolleret astma	■	■
Ikke-kontrolleret eksacerbation → ikke-kontrolleret astma	■	■

Patienter uden brug af OCS efter 1. år

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk