

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af benralizumab til svær, eosinofil astma

Handelsnavn	Fasenra
Generisk navn	Benralizumab
Firma	AstraZeneca AB
ATC-kode	R03DX10
Virkningsmekanisme	Benralizumab er et monoklonalt antistof rettet mod interleukin 5 (IL-5)-receptorer. IL-5 er et cytokin, som spiller en central rolle i produktion, modning og overlevelse af eosinofile granulocytter. Binding af antistofferne til IL-5-receptorer medfører dermed en reduktion i antallet af eosinofile granulocytter, hvilket resulterer i bedre sygdomskontrol.
Administration/dosis	Benralizumab administreres ved en forfyldt injektionssprøjte. Den anbefalede dosis er 30 mg ved subkutan injektion hver 4. uge for de første 3 doser, dernæst hver 8. uge.
EMA-indikation	Fasenra er indiceret som en tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne patienter (> 18 år) med svær, eosinofil astma, der ikke kontrolleres tilstrækkeligt på trods af høj dosis af inhalationskortikosteroider plus langtidsvirkende β -agonister.
Godkendelsesdato	24.04.18
Offentliggørelsesdato	24.04.18
Dokumentnummer	11302
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at benralizumab til patienter med svær, eosinofil astma skal kategoriseres til **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med mepolizumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

ACQ 5:	<i>Asthma Control Questionnaire</i> (astmakontrolspørgeskema)
AQLQ:	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (astmalivskvalitetsspørgeskema)
ATS:	<i>American Thoracic Society</i>
CI:	Konfidensinterval
DLS:	Dansk Lungemedicinsk Selskab
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
ERS:	<i>European Respiratory Society</i>
FEV1:	<i>Forced Expiratory Volume</i> (forceret ekspirationsvolumen) på 1 sekund
FP	Fluticasone propionate
GINA:	<i>Global Initiative of Asthma</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i>)
i.v.:	Intravenøs
ICS:	Inhaleret kortikosteroid
IL-5:	Interleukin 5
LABA:	Langtidsvirkende beta2-agonist
MD:	Gennemsnitlig forskel (<i>Mean Difference</i>)
NICE:	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
NO:	Nitrogenoxid
OCS:	Oral kortikosteroid
RR:	Relativ risiko (<i>Risk Ratio</i>)
s.c.:	Subkutan
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>Serious Adverse Events</i>)
SGRQ:	<i>St. George Respiratory Questionnaire</i>
SMD:	Standardiseret gennemsnitlig forskel (<i>Standardized Mean Difference</i>)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	7
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Konklusion	8
6.1.1	Gennemgang af studier	8
6.1.2	Resultater og vurdering.....	9
6.1.3	Evidensens kvalitet	19
6.1.4	Konklusion, samlet.....	19
7	Andre overvejelser	20
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	21
11	Referencer	22
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	23
13	Bilag 2: MAIC-analyse og ansøgers anvendelse af denne	24
14	Bilag 3: Studiekarakteristik	26
15	Bilag 4: Baselinekarakteristik.....	28
16	Bilag 5: GRADE-evidensprofiler	29
16.1	Cochrane Risk of Bias.....	29
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af benralizumab..	30

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af benralizumab (Fasenra) til svær, eosinofil astma er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Der er to mulige komparatorer til benralizumab; mepolizumab (Nucala) eller reslizumab (Cinqaero), som i Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma ([LINK](#)) er vurderet som værende ligestillede, hvad angår effekt og bivirkninger. Der er valgt én komparator, mepolizumab, da evidensen for dette lægemiddel er baseret på studier, hvor populationen bedst relaterer sig til danske forhold.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om benralizumab anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Svær, eosinofil astma

Astma er en heterogen sygdom, som oftest skyldes kronisk inflammation i luftvejene, der medfører hyperreaktive luftveje med tendens til sammentrækning. De typiske symptomer på astma er hoste, åndenød og pibende vejrtrækning samt tendens til lungeinfektioner. Symptomerne kan optræde spontant eller være forårsaget af udløsende faktorer som fysisk anstrengelse, luftvejsirritanter (f.eks. tobak) eller luftbårne allergener (f.eks. pollen, dyrehår eller husstøvmider). Symptomer kan optræde hele døgnet, og de kan svinde spontant eller efter specifik behandling. Fysiologisk er astma kendetegnet ved en reversibel, obstruktiv lungefunktionsnedsættelse, hvor lungefunktionen meget ofte vil være normal, når patienten ikke har symptomer. Stor astmasymptombyrde medfører generelle symptomer som påvirket søvn, træthed, uoplagthed, koncentrationsbesvær og nedsat selvværd og livskvalitet [1]. Astma kan debutere i alle aldre, men oftest i barndom eller ungdom. Debut før puberteten er associeret med en større sandsynlighed for, at astmaen har en allergisk komponent. Både arvelige og miljømæssige faktorer er af betydning for udvikling af astma [1]. Astma er hyppigst en selvstændig sygdom, men kan optræde som element i systemsygdomme.

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

Astmadiagnosen stilles på baggrund af karakteristiske symptomer og påvisning af variabel luftvejsobstruktion. Der findes ikke en guldstandard, som i alle sammenhænge kan stille diagnosen astma. Almindeligvis anvendes spirometri med reversibilitet, dvs. stigning i lungefunktionen efter enten hurtigvirkende, inhaleret betaagonist eller behandlingsforsøg med inhaleret eller systemisk kortikosteroid eller induktion af luftvejsobstruktion ved bronkiale provokationstest med anstrengelse, hyperventilation eller inhalation af metacholin eller manitol. Der er mange differentialdiagnoser, hvor hyppigheden varierer med patientens alder og symptombillede [1,4]. Når astmadiagnosen stilles, skal omfanget og betydningen af eventuelle komorbiditeter og triggers (f.eks. allergi, røg, irriteranter) beskrives. Sammenfattet bør alle astmapatienter udover farmakologisk behandling tilbydes astmauddannelse, behandles for og rådgives om komorbiditeter og modificerbare risikofaktorer samt udredes og behandles for allergi.

To adskilte begreber er centrale i håndteringen af astma. **Sværhedsgraden** af astma bestemmes retrospektivt på baggrund af den behandlingsintensitet, som kræves for at opnå tilfredsstillende sygdomskontrol. **Graden af sygdomskontrol** vurderes ud fra hyppigheden af dagsymptomer, natsymptomer, begrænsning i aktivitet, behov for anfaldsmedicin, mens den fremtidige risiko vurderes ud fra bl.a. lungefunktion og evt. tidligere eksacerbationer [5]. Behandlingen justeres ud fra sygdomskontrol. "Manglende kontrol af astma", "ukontrolleret astma" eller "dårligt kontrolleret astma" er synonymer og beskriver alene symptomgennembrud på den aktuelle behandling og siger i sig selv intet om den underliggende astmasværhedsgrad. En patient kan således godt have mild, ukontrolleret astma.

Eosinofil astma er en undertype af astma, som er forbundet med øget antal eosinofile celler i luftvejsslimhinder. Der findes ingen tilgængelige metoder til direkte påvisning heraf i daglig klinisk praksis. I forskningssammenhæng kan eosinofil luftvejsinflammation påvises ved kikkertundersøgelse (bronkoskopi) med vævsprøver eller ved induceret sputum, hvor luftvejssekret analyseres for eosinofilkoncentration. Eosinofil luftvejsinflammation er positivt associeret til antallet af eosinofile celler i perifert blod og til koncentration af nitrogenoxid (NO) i udåndingsluft, som dermed kan bruges som proxyvariable [4].

Nuværende behandling

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) definerer **svær astma** i overensstemmelse med ERS (European Respiratory Society)/ATS' (American Thoracic Society) guidelines [2,4]: astma som gennem minimum det sidste år har krævet behandling med høj dosis inhalationssteroid samt en eller flere tillægsbehandlinger (2nd controller (typisk langtidsvirkende beta2-agonist, LABA), og/eller som har krævet peroralt steroid i ≥ 50 % af tiden) for at opretholde sygdomskontrol, eller trods denne behandling forbliver ukontrolleret. Systematisk udredning af mulig svær astma anbefales for at sikre diagnosen, og at den manglende sygdomskontrol ikke skyldes forkert diagnose, manglende adhærens med den ordinerede behandling, behandlelige komorbiditeter eller undgåelige triggers [2].

Der vil dog være en mindre andel af patienter, som ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol trods ovenstående tiltag, og som derfor har svær astma. For patienter med svær, eosinofil astma er der mulighed for tillægsterapi i form af de biologiske lægemidler mepolizumab eller reslizumab, som begge er antistoffer rettet mod interleukin 5 (IL-5) [5]. IL-5 er et cytokin, som spiller en central rolle i produktion, modning og overlevelse af eosinofile granulocytter, og binding af antistofferne til IL-5 medfører dermed en reduktion i antallet af eosinofile granulocytter, resulterende i bedre sygdomskontrol.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Benralizumab er et monoklonalt antistof rettet mod IL-5-receptoren [5] og adskiller sig dermed fra mepolizumab og reslizumab, der begge er direkte hæmmere af IL-5. Bindingsaffiniteten til receptoren er høj, og virkningen vurderes ensartet sammenlignet med de direkte IL-5-hæmmere, idet binding af antistofferne til IL-5-receptorer ligeledes medfører en markant reduktion i antallet af eosinofile granulocytter (typisk ≥ 95 % af alle eosinofile granulocytter i blodet depleteres indenfor 24 timer) ([EPAR, Fasenra](#)). Benralizumab er indiceret som tillægsbehandling til voksne patienter med svær, eosinofil astma, som er ukontrolleret trods behandling med højdosis inhalationssteroid samt langtidsvirkende β 2-agonist.

Benralizumab administreres ved en forfyldt injektionssprøjte. Den anbefalede dosis er 30 mg ved subkutan injektion hver 4. uge for de første 3 doser, dernæst hver 8. uge. Benralizumab anvendes som langtidsbehandling og skal administreres af en sundhedsprofessionel. Fortsat behandling bør revurderes

mindst én gang årligt, baseret på astmasværhedsgrad og eksacerbationskontrol. Benralizumab skal opbevares ved 2-8°C.

3 Metode

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 19. februar 2018. Ansøgers anvendte metode er valideret af Medicinrådets sekretariat.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet d. 13. december 2017 ([LINK](#)). Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedr. svær astma og definerede det kliniske spørgsmål inklusive effektmål, der ønskes belyst i vurderingen af benralizumab.

4 Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Der blev identificeret syv randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier, som havde undersøgt henholdsvis effekten af benralizumab og effekten af mepolizumab. Studiernes resultater blev publiceret i otte artikler, hvoraf en dog er en pooled analyse af CALIMA- og SIROCCO-studierne, der derfor ikke medtages i analyserne. De syv fremsøgte publikationer, som ligger til grund for Medicinrådets vurdering, fremgår af Tabel 1.

Tabel 1: Publikationer som ligger til grund for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af benralizumab sammenlignet med mepolizumab

Reference	Titel	Klinisk studie
Benralizumab		
Bleecker 2016 [6]	Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial	SIROCCO
Fitzgerald 2016 [7]	Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	CALIMA
Nair 2017 [8]	Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma	ZONDA
Mepolizumab		
Pavord 2012 [9]	Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.	DREAM
Ortega 2014 [10]	Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma.	MENSA
Bel 2014 [11]	Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma.	SIRIUS
Chupp 2017 [12]	Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial	MUSCA

Derudover har ansøger refereret til; "Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE" [13], GINA-guidelines [5] og Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma ([LINK](#)). Ansøger har desuden medsendt European public assessment report (EPAR) for benralizumab ([LINK](#)).

5 Databehandling

Der er ikke foretaget head-to-head-studier, som sammenligner effekten af benralizumab med komparator (mepolizumab). Ansøger har derfor udfærdiget en indirekte sammenligning af benralizumab vs. mepolizumab ved henholdsvis Buchers metode og Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC). MAIC er

accepteret af NICE [6] i tilfælde, hvor direkte evidens ikke er tilgængelig. Medicinrådets sekretariat har fået tilsendt og valideret ansøgers MAIC-rapport, som, ansøger ønsker, holdes fortrolig. Resultater fremkommet ved henholdsvis Buchers metode og MAIC-analyse er begge accepterede. For nærmere beskrivelse af MAIC-analysen og ansøgers anvendelse af denne, se bilag 2.

For enkelte effektmål har ansøger valgt at udføre flere analyser med data fra forskellige opfølgningstidspunkter. Jf. protokollen ønskes data fra længst mulige opfølgningstidspunkt, hvorfor kun disse analyser tages i betragtning i Medicinrådets vurdering.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højst, de vigtige næsthøjst og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion

Hvilken klinisk merværdi tilbyder benralizumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?

Fagudvalget vurderer, at benralizumab til patienter med svær, eosinofil astma skal kategoriseres til **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med mepolizumab. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.

6.1.1 Gennemgang af studier

Studiekaraktistika

De syv studier, der ligger til grund for vurderingen, er alle randomiserede, placebokontrollerede og dobbeltblindede. I ingen af studierne er der beskrevet systematisk udredning af ukontrolleret, mulig svær astma, hvilket er guldstandard i Danmark i henhold til DLS' retningslinjer [2]. I alle studierne fortsætter patienterne med at tage deres vedligeholdelsesbehandling, undtagen i SIRIUS og ZONDA. Alle studier er firmasponsorerede. Studiekaraktistika for de inkluderede studier fremgår af bilag 3.

I alle tre benralizumabstudier blev patienterne randomiseret 1:1:1 til henholdsvis benralizumab 30 mg én gang hver 4. uge, benralizumab 30 mg hver 8. uge (første tre doser hver 4. uge) eller placebo hver 4. uge

som tillæg til deres standardbehandling. Patienter i behandling hver 8. uge modtog injektion med placebo hver 4. uge i de uger, hvor de ellers ikke skulle modtage behandling.

I mepolizumabstudierne blev patienterne randomiseret 1:1 til injektion med 100 mg henholdsvis mepolizumab eller placebo (SIRIUS og MUSCA), eller 1:1:1 til 75 mg intravenøs injektion med mepolizumab eller injektion med 100 mg henholdsvis mepolizumab eller placebo (MENSA), eller 1:1:1:1 til en af tre doser intravenøs mepolizumab (75 mg, 250 mg, eller 750 mg) eller placebo (100 ml 0,9 % NaCl) (DREAM).

Baselinekarakteristika

De inkluderede studier vurderes overordnet at have en ensartet patientpopulation. Dog varierer patienterne i studierne i forhold til antal eosinofile celler i blodet, andel af patienter med ≥ 2 eksacerbationer inden for det seneste år, vedligeholdelses-OCS-dosis ved baseline og definition af højdosis ICS. Relevante baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af bilag 4.

Population

Fagudvalget vurderer, at den underliggende standardbehandling og udredning i studierne ikke er direkte overførbare til danske forhold.

Ingen af studierne beskriver, at der er foretaget en systematisk udredning af de inkluderede patienter for at sikre, at de reelt har svær astma, hvilket er dansk guldstandard. Populationen i studierne er derfor en mindre selekteret gruppe, hvor en del sandsynligvis ikke har svær astma, men muligvis ukontrolleret astma af mere mild grad.

Desuden inkluderes i studierne patienter, som får såvel middel- som højdosis inhalationssteroid. Dog er analyserne tilsendt af ansøger alene foretaget på populationen, som har fået højdosis inhalationssteroid ($\geq 880 \mu\text{g}$ FP dagligt eller ækvivalent, se bilag 2). Dette valg er taget fordi denne population i højere grad svarer til danske forhold, hvor man pr. definition kun har svær astma, hvis man er i behandling med højdosis inhalationssteroid (defineret som $\geq 1000 \mu\text{g}$ FP dagligt eller ækvivalent).

Med hensyn til alder, køn, rygeanamnese og BMI er der overensstemmelse mellem studiepopulationen og danske forhold. Med hensyn til etnicitet er studiepopulationen mere blandet end generelt i en dansk population. Dette vurderes imidlertid ikke at have nævneværdig betydning.

Samlet set vurderes det, at datagrundlaget kan anvendes til at kategorisere effekten og bivirkningerne af benralizumab, dog uden direkte overførbare til danske forhold.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, er anført nedenfor pr. effektmål.

I ansøgers databehandling inkluderes kun resultater fra behandling med det godkendte dosisregime og styrke, dvs. for benralizumab 30 mg hver 8. uge (første tre doser hver 4. uge) og for mepolizumab 75 mg eller 100 mg hver 4. uge (vurderet ligeværdige styrker).

Det kliniske spørgsmål, som ønskes besvaret, er: *"Hvilken klinisk merværdi tilbyder benralizumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?"*

6.1.2.1 Eksacerbationsrate (kritisk)

Effektområdet er angivet med to delmål: "Gennemsnitlig reduktion i årlige eksacerbationer" og "andel af patienter som opnår 0 årlige eksacerbationer".

Gennemsnitlig reduktion i årlige eksacerbationer

For "Gennemsnitlig reduktion i årlige eksacerbationer" har ansøger foretaget en MAIC-analyse til den indirekte sammenligning og inkluderet benralizumabstudierne SIROCCO og CALIMA og mepolizumabstudierne MENZA og DREAM. Resultaterne fra mepolizumabstudiet MUSCA beskrives narrativt og sammenlignes således ikke med benralizumabstudier.

Tabel 2: Vurdering af klinisk merværdi: Gennemsnitlig reduktion i årlige antal eksacerbationer

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Minimum reduceret med 0,5 årlig eksacerbation		-0,03 årlig eksacerbation [-0,11; 0,07]
Relative forskelle*	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75 og risiko > 5 % ^a	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 0,94 [0,78; 1,13]^b
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		
RR: relativ risiko * Øvre grænse for konfidensintervallet for den relative effekt (relativ risiko, odds ratio eller hazard ratio) må ikke overskride væsentlighedskriteriet for at kvalificere til den foreløbige kategori. ^a Risikoen skal være > 5 % i mindst én af de sammenlignede grupper. ^b Resultatet for den ujusterede analyse viser en relativ risiko på 1,06 [95 % CI: 0,88, 1,28]. <i>Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.</i>			

Baseret på den absolutte og relative effektforskel vurderer fagudvalget, at benralizumab ingen klinisk merværdi har vedr. reduktion af antal årlige eksacerbationer, idet den absolutte forskel ikke opnår den mindste klinisk relevante forskel på minimum 0,5 årlig eksacerbation, og den øvre grænse for konfidensintervallet for den relative risiko er > 1 (moderat evidens kvalitet).

MUSCA viser en positiv signifikant effekt af mepolizumab, sammenlignet med placebo, med en relativ risiko på 0,42 [0,31;0,56]. Fagudvalget vurderer ikke, at inklusion af dette resultat ville ændre på vurderingen af effektområdet, idet de studier der er medtaget i analysen har sammenlignelig effekt, i forhold til placebo.

Andel af patienter, der opnår 0 årlige eksacerbationer

For "andel af patienter, der opnår 0 årlige eksacerbationer" har ansøger foretaget en indirekte sammenligning ved hjælp af Buchers metode for at vurdere, om der er klinisk relevant forskel mellem de to behandlinger. Der er inkluderet tre studier for benralizumab (SIROCCO, CALIMA og ZONDA) og to studier

for mepolizumab (DREAM og MENSA). Resultaterne er udtryk for, hvor stor andel der opnår 0 eksacerbationer i studieperioden og altså ikke nødvendigvis målt henover et år. Ansøgers sammenlignende analyse er opsat således, at sammenligningen sker for patienter, der oplever > 0 eksacerbationer, hvorfor væsentlighedskriterierne kan anvendes direkte.

Tabel 3: Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, der oplever > 0 eksacerbationer i studieperioden

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		-2,6 %-point (-12,7 %; 10,3 %)
Relative forskelle*	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75 og risiko > 5 % ^a	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 0,94 [0,73; 1,22]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		
RR: relativ risiko ^a Risikoen skal være > 5 % i mindst én af de sammenlignede grupper. * Øvre grænse for konfidensintervallet for den relative effekt (relativ risiko, odds ratio eller hazard ratio) må ikke overskride væsentlighedskriteriet for at kvalificere til den foreløbige kategori. <i>Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.</i>			

Baseret på den absolutte og relative effektforskel vurderer fagudvalget, at benralizumab ingen klinisk merværdi har vedr. andel af patienter, som opnår 0 årlige eksacerbationer, idet forskellen ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, og den øvre grænse for konfidensintervallet for den relative risiko er > 1 (moderat evidens kvalitet).

Samlet vurdering af effektmålet "eksacerbationsrate (kritisk)"

Samlet vurderer fagudvalget, at benralizumab **ingen klinisk merværdi** har vedr. effektmålet "eksacerbationsrate", idet ingen af de to opstillede mål for behandling med benralizumab opnår en klinisk relevant forskel i forhold til behandling med mepolizumab (moderat evidens kvalitet).

6.1.2.2 Peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid (kritisk)

Effekt målet er angivet med tre mål: "Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis", "andel af patienter der ophører med peroral kortikosteroid" og "andel af patienter der opnår 50 % reduktion af peroral kortikosteroid". For førstnævnte er foretaget en MAIC-analyse, for de øvrige en indirekte sammenligning ved Buchers metode. For alle målene er inkluderet ét randomiseret studie for henholdsvis benralizumab 30 mg s.c. (ZONDA) og mepolizumab 100 mg s.c. (SIRIUS). I begge studier var alle patienter i vedligeholdelsesbehandling med OCS. Data er fra længste opfølgningstidspunkt i studierne.

Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis peroral kortikosteroid

Tabel 4: Vurdering af klinisk merværdi: Gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis peroral kortikosteroid (vedligeholdelsesbehandling)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	20 %-point (dog minimum 2,5 mg prednisolon ækvivalent)	5,1 %-point [-22,4; 32,5] ^b
Evidensens kvalitet	Lav	

^b Resultatet for den ujusterede analyse viser en absolut forskel på 21,07 %-point [95% CI: -5,95; 48,09].

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Baseret på den absolutte effektforskel på 5 %-point vurderer fagudvalget, at benralizumab ingen klinisk merværdi har vedr. effekt målet "gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis" (vedligeholdelsesbehandling), idet forskellen ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point (lav evidens kvalitet).

Andel af patienter der ophører med peroral kortikosteroid

Tabel 5: Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter som ophører med peroral kortikosteroid (vedligeholdelsesbehandling)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	5 %-point	6,9 %-point [-8,4-61,0]*	
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	RR: 1,48 [0,42; 5,2]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

RR: relativ risiko
 * Baseret på eventraten for mepolizumab (10/69 = 14,5 %).

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Fagudvalgets vurdering.

Effekt estimatet for den absolutte effektforskel er 6,9 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Da konfidensintervallet er meget bredt, fra -8,4 til 61, og forskellen dermed

ikke er signifikant, vurderer fagudvalget, at der skal lægges mest vægt på den relative effektforskel og dermed, at behandling med benralizumab ingen klinisk merværdi har ift. *”andel af patienter, der ophører med vedligeholdelsesbehandling med peroral kortikosteroid”* (lav evidenskvalitet).

Andel af patienter der opnår 50 % reduktion af peroral kortikosteroid

Tabel 6: Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter som opnår $\geq 50\%$ reduktion af peroral kortikosteroid

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		5,1 %-point [-19,0; 45,8]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	RR: 1,1 [0,65; 1,86]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		
RR: relativ risiko			
<i>Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Fagudvalgets vurdering.</i>			

Baseret på den absolutte og relative effektforskel vurderer fagudvalget, at benralizumab ingen klinisk merværdi har vedr. *”andel af patienter, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af peroral kortikosteroid”*, idet forskellen ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, og den øvre grænse af konfidensintervallet er > 1 (lav evidenskvalitet).

Samlet vurdering af effektmålet *”peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid”*

Samlet vurderer fagudvalget, at benralizumab **ingen klinisk merværdi** har vedr. effektmålet *”peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid”*, idet de opstillede mål for behandling med benralizumab ikke opnår en statistisk signifikant samt klinisk relevant forskel i forhold til behandling med mepolizumab (lav evidenskvalitet).

6.1.2.3 Lungefunktion FEV1 (vigtig)

Effektmålet er angivet som henholdsvis "gennemsnitlig ændring i FEV1" og "andel som opnår en forbedring på 200 ml i FEV1".

Gennemsnitlig ændring i FEV1

Den gennemsnitlige ændring i lungefunktion (FEV1) blev rapporteret i benralizumabstudierne SIROCCO og CALIMA og mepolizumabstudierne DREAM og MENSA, som alle var inkluderet i ansøgers MAIC-analyse. Resultater fra MUSCA beskrives narrativt.

Tabel 7: Vurdering af klinisk merværdi: Gennemsnitlig ændring i lungefunktion

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	200 ml for voksne	20 ml [-60; 100] ^b
Evidensens kvalitet	Moderat	

^b Resultatet for den ujusterede analyse er uændret (20 ml [-60; 100]).

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Fagudvalgets vurdering.

MENSA adskiller sig med en studievarighed på 32 uger fra de tre øvrige studier, DREAM (52 uger), SIROCCO (48 uger) og CALIMA (56 uger). Derfor har ansøger foretaget en sensitivitetsanalyse uden MENSA, der viser lignende resultat (30 ml (-80;140)).

MUSCA viser en positiv signifikant effekt af mepolizumab sammenlignet med placebo med en absolut forskel på 102 ml [47;192], som dermed ikke opnår en klinisk relevant forskel. Fagudvalget vurderer ikke, at inklusion af dette resultat ville ændre på vurderingen af aktuelle effektmål.

Baseret på den absolutte effektforskel for pre-FEV1 på 20 ml vurderer fagudvalget, at benralizumab ingen klinisk merværdi har vedr. "gennemsnitlig ændring i lungefunktion", idet forskellen ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 200 ml (moderat evidens kvalitet).

Andel som opnår en forbedring på 200 ml i FEV1

SIROCCO og CALIMA har rapporteret andel af patienter, som opnår en forbedring på 200 ml i FEV1, for henholdsvis benralizumab og placebo. Data fra de to studier blev sammenlagt og viste, at der for benralizumab var 56 % og for placebo 47 %, som opnåede dette, dvs. en forskel på 9 %-point. Der findes ingen data for mepolizumab, hvorfor det ikke er muligt at foretage en indirekte sammenligning af de to lægemidler og vurdere, om den klinisk relevante forskel på 15 %-point opnås.

Samlet vurdering af effektmålet "lungefunktion FEV1"

Samlet vurderer fagudvalget, at benralizumab **ingen klinisk merværdi** har vedr. effektmålet "lungefunktion FEV1", idet det ene af de to opstillede mål for behandling med benralizumab ikke opnår en klinisk relevant forskel sammenlignet med behandling med mepolizumab, mens der ikke findes data for det andet mål (moderat evidens kvalitet).

6.1.2.4 Astmakontrol (vigtig)

Astmakontrol er undersøgt i alle syv studier ved brug af Asthma Control Questionnaire (ACQ), dog i forskellige versioner. For benralizumab anvender alle tre studier ACQ6. For mepolizumab anvender tre studier ACQ5 (MENSA, MUSCA og SIRIUS) og ét anvender ACQ6 (DREAM). Den mindste klinisk relevante forskel er en gennemsnitlig forskel på 0,5 point for alle versioner af ACQ. Resultatet fra SIRIUS er ikke medtaget i dataanalysen, da designet i dette studie adskiller sig fra øvrige studier ved, at OCS nedtrappes under studiet. Resultatet fra SIRIUS beskrives derfor narrativt. Ansøger har inkluderet ZONDA med et design tilsvarende SIRIUS. Dette vurderes imidlertid ikke at påvirke resultatet og den samlede vurdering af dette effektmål, idet ZONDA er et lille studie. Ansøger har foretaget en metaanalyse og vha. Buchers metode er forskellen mellem de to behandlinger beregnet.

Tabel 8: Vurdering af klinisk merværdi: gennemsnitlig ændring i astmakontrol

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	ACQ: 0,5-point	MD: 0,01 [95 % CI; - 0,21; 0,23]
Evidensens kvalitet	Lav	

MD: mean difference, gennemsnitlig forskel.

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Fagudvalgets vurdering.

I SIRIUS var der en forbedring af astmakontrol ved ACQ5 for mepolizumab vs. placebo (MD: - 0,52 [95 % CI: - 0,87; - 0,17]). Til sammenligning var der i ZONDA en forbedring af astmakontrol ved ACQ5 for benralizumab vs. placebo (MD: - 0,41 [95 % CI: - 0,78; - 0,04]). Fagudvalget vurderer, at resultatet fra SIRIUS ikke ændrer ved vurderingen af den kliniske merværdi.

Baseret på den absolutte effektforskel på 0,01 vurderer fagudvalget, at benralizumab **ingen klinisk merværdi** har for "astmakontrol", idet forskellen ikke er signifikant, og den kliniske relevante forskel på 0,5 ikke opnås i forhold til behandling med mepolizumab (lav evidens kvalitet).

6.1.2.5 Livskvalitet (vigtig)

Sygdomsspecifik livskvalitet er undersøgt i alle syv studier. For benralizumab anvender alle tre studier Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), i versionen AQLQ(S)+12 som er udviklet til personer > 12 år. For mepolizumab anvender ét studie AQLQ (DREAM), mens tre studier (MENZA, MUSCA og SIRIUS) anvender data på et andet sygdomsspecifikt spørgeskema, St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Den mindste klinisk relevante forskel i AQLQ er 0,5-point, og den mindste klinisk relevante forskel i SGRQ er 4 point.

Ansøger har foretaget en metaanalyse, hvor data er omregnet til standardiseret gennemsnitlig forskel (SMD), idet forskellige spørgeskemaer er anvendt i studierne. I tabel 9 er SMD angivet, og desuden den omregnede gennemsnitlige forskel (MD) på baggrund af standardafvigelsen for de studier med data for AQLQ. Dette estimat kan sammenlignes med den på forhånd definerede mindste klinisk relevante forskel.

Data fra SIRIUS er ikke medtaget i analysen pga. studiedesign, hvorfor resultater fra dette studie er beskrevet narrativt. Ansøger har inkluderet ZONDA med tilsvarende design. Dette vurderes imidlertid ikke at påvirke resultatet og den samlede vurdering af dette effektmål, idet ZONDA er et lille studie. Indirekte sammenligning er foretaget ved hjælp af Buchers metode.

Tabel 9: Vurdering af klinisk merværdi: Gennemsnitlig ændring i livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	AQLQ: 0,5 point	SMD: -0,06 [-0,32; 0,20] MD: -0,07 [-0,36; 0,23]*
Evidensens kvalitet	Moderat	

SMD: standardised mean difference, standardiseret gennemsnitlig forskel.
* Under antagelse af standardafvigelse på 1,14 (gennemsnit af interventionsgruppen i de inkluderede studier med data for AQLQ).

Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Fagudvalgets vurdering.

I SIRIUS var der en forbedring af livskvalitet målt ved SGRQ for mepolizumabbehandling vs. placebo (MD: -5,8 [95 % CI: -10,6; -1,0]), hvor den kliniske relevante forskel er 4 point. Således er effektestimatet klinisk relevant, mens den nedre konfidensgrænse ligger under den mindste kliniske relevante forskel. Til sammenligning var der i ZONDA en forbedring af livskvalitet målt ved AQLQ for benralizumab vs. placebo (MD: 0,35 [95 % CI: 0,01; 0,69]). Fagudvalget vurderer, at resultatet fra SIRIUS ikke ændrer ved vurderingen af den kliniske merværdi.

Baseret på den absolutte effektforskel på -0,07 vurderer fagudvalget, at benralizumab **ingen klinisk merværdi** har for "gennemsnitlig ændring i livskvalitet", idet forskellen ikke er signifikant og ikke opnår den klinisk relevante forskel på 0,5 (moderat evidens kvalitet).

6.1.2.6 Alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAE) (vigtig)

Alle syv randomiserede studier har rapporteret SAEs. I alle syv studier var der generelt en lav indrapportering af SAEs.

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning ved hjælp af Buchers metode. Analysen er udført med data fra "safety populationen", dvs. inkluderede patienter, der har modtaget behandling med enten lægemiddel eller placebo i studieperioden. Data fra SIRIUS er ikke medtaget i analysen pga. studiedesign. Ansøger har inkluderet ZONDA med tilsvarende design. Dette vurderes imidlertid ikke at påvirke resultatet og den samlede vurdering af dette effektmål, idet ZONDA er et lille studie.

Tabel 10: Vurdering af klinisk merværdi: Samlede forekomst (antal) af SAEs

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point for den samlede forekomst af SAEs		1,5%-point [-2,0; 6,8]
Relative forskelle*	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75 ^a	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	1,18 [0,75; 1,85]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		
^a Risikoen skal være > 5 % i mindst én af de sammenlignede grupper. * Øvre grænse for konfidensintervallet for den relative effekt (relativ risiko, odds ratio eller hazard ratio) må ikke overskride væsentlighedskriteriet for at kvalificere til den foreløbige kategori. <i>Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Fagudvalgets vurdering.</i>			

I SIRIUS var der færre, der oplevede en SAE med mepolizumabbehandling vs. placebo (RR: 0,08 [95 % CI: 0,01; 0,60]). Til sammenligning var der i ZONDA ingen forskel på andelen, der oplevede en SAE med benralizumabbehandling vs. placebo (RR: 0,51 [95 % CI: 0,22; 1,20]). Fagudvalget vurderer, at resultatet fra SIRIUS ikke ændrer ved vurderingen af den kliniske merværdi.

Jf. protokollen kan der ikke sættes en retvisende grænse for en klinisk relevant forskel i graden af alvorlighed af f.eks. anafylaktisk chok og sjældne forekomster af specifikke undertyper af bivirkninger. Ingen af de syv randomiserede studier rapporterer om tilfælde af anafylaksi på baggrund af behandlingen. Det er derfor ikke muligt at vurdere, om der er en klinisk relevant forskel i forhold til anafylaksi mellem de to behandlinger.

Baseret på den absolutte og relative effektforskel vurderer fagudvalget, at benralizumab ingen klinisk merværdi har for "SAEs", idet der ikke opnås en klinisk relevant forskel på 5 %-point, og den øvre grænse for konfidensintervallet for den relative risiko > 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at benralizumab **ingen klinisk merværdi** har vedr. effektmålet "Alvorlige uønskede hændelser" sammenlignet med mepolizumab (lav evidens kvalitet).

6.1.2.7 Frafald af patienter i studierne (vigtig)

Frafald af patienter er opgivet i alle syv randomiserede studier. Metaanalysen er foretaget med data fra henholdsvis benralizumab vs. placebo og mepolizumab vs. placebo. Den indirekte sammenligning er foretaget med Buchers metode. Data fra SIRIUS er ikke medtaget i analysen pga. studiedesign. Ansøger har inkluderet ZONDA med tilsvarende design. Dette vurderes imidlertid ikke at påvirke resultatet og den samlede vurdering af dette effektmål, idet ZONDA er et lille studie.

Table 11: Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter som er frafaldet ved studiets afslutning (forskel mellem "intention to treat"- population og afsluttede patienter)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		2,6 %-point [-1,3; 9,5]**
Relative forskelle*	Stor merværdi	Ikke muligt	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,80	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Ingen merværdi		RR: 1,40 [0,80; 2,43]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		
RR: relativ risiko * Øvre grænse for konfidensintervallet for den relative effekt (relativ risiko, odds ratio eller hazard ratio) må ikke overskride væsentlighedskriteriet for at kvalificere til den foreløbige kategori. ** Omregnet af ansøger via medianen af mepolizumab eventrate (6,7 %). <i>Første kolonne indeholder det i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Fagudvalgets vurdering.</i>			

I SIRIUS var der færre, der faldt fra med mepolizumabbehandling vs. placebo (RR: 0,72 [95 % CI: 0,17; 3,08]). Til sammenligning var der i ZONDA ingen forskel på andelen, der faldt fra med benralizumabbehandling vs. placebo (RR: 2,05 [95 % CI: 0,53; 7,91]). Fagudvalget vurderer, at resultatet fra SIRIUS ikke ændrer ved vurderingen af den kliniske merværdi.

Baseret på den absolutte effektforskel på 2,6 %-point og den relative effektforskel hvor konfidensintervallet indeholder 1, vurderer fagudvalget, at benralizumab **ingen klinisk merværdi** har for "frafald af patienter" idet den klinisk relevante forskel på 10 %-point ikke opnås, og der ikke opnås en signifikant forskel (lav evidens kvalitet).

6.1.2.8 Sygefravær (vigtig)

Fagudvalget ønskede at vurdere effekten af benralizumab på sygefravær, målt som gennemsnitligt antal sygedage fra arbejde eller skole på et år. De to benralizumabstudier SIROCCO og CALIMA rapporterede data for ugentligt fravær fra arbejdet (antal timer) på grund af sundhedsrelaterede problemer hos patienter, der blev behandlet med benralizumab sammenlignet med placebo. Data fra de to studier blev sammenlagt og viste gennemsnitligt 4,91 ugentlige tabte arbejdstimer ved patienter behandlet med benralizumab i forhold til 6,11 ugentlige tabte arbejdstimer ved patienter behandlet med placebo, dvs. en ikkesignifikant forskel på -1,20 timer [-2,92; 0,53].

Der foreligger ikke data på sygefravær for mepolizumab, hvorfor der ikke kan foretages en analyse på forskellen på benralizumab og mepolizumab for dette effektmål. Fagudvalget vurderer på baggrund heraf, at benralizumab har en **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med mepolizumab.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for benralizumab sammenlignet med mepolizumab som tillægsbehandling til svær, eosinofil astma er samlet set vurderet som værende **lav**. Oversigt over evidensens kvalitet kan ses i bilag 5.

Overordnet er der lav risiko for bias i de inkluderede studier, hvorfor der ikke er nedgraderet for dette. Der er nedgraderet for indirekthed, idet de sammenlignende analyser er indirekte. Fagudvalget vurderer, at den manglende beskrivelse i studierne af en systematisk udredning ikke afspejler dansk guldstandard. Dette vurderes imidlertid ikke at have betydning for sammenligningen mellem benralizumab og mepolizumab, idet det samme gør sig gældende for alle studierne. Derfor nedgraderes der ikke endnu et niveau for indirekthed. For effektmålene omhandlende peroral kortikosteroidbehandling samt astmakontrol er der nedgraderet et niveau for unøjagtighed, da konfidensintervallet er bredt og overskrider den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel i begge retninger. For effektmålet alvorlige uønskede hændelser er der ligeledes nedgraderet et niveau for unøjagtighed, da konfidensintervallet er bredt og overskrider den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel i den ene retning.

6.1.4 Konklusion, samlet

For hvert effektmål, hvor det er muligt at sammenligne effekten, vurderer fagudvalget, at benralizumab ikke har nogen klinisk merværdi i forhold til mepolizumab. For effektmålene sygefravær og deleffektmålet "andel som opnår en forbedring på 200 ml i FEV1" har det ikke været muligt at sammenligne effekten.

Samlet vurderer fagudvalget, at benralizumab til svær, eosinofil astma giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med svær, eosinofil astma (**lav** evidenskvalitet).

7 Andre overvejelser

Patientværdier og -præferencer

Fagudvalget vurderer, at patienter vil foretrække behandling hver 8. uge frem for hver 4. uge, så tidsforbruget og injektionshyppigheden mindskes. Ligeledes er det fagudvalgets vurdering, at patienter foretrækker subkutan frem for intravenøs administration. Fagudvalget pointerer, at nedsættelse af sygefravær har stor betydning for den enkelte patient.

Særligt for børn

Indikationen for benralizumab gælder for voksne (18+). Datagrundlaget for alderen 12-17 år er sparsomt med ganske få inkluderede patienter og ingen subgruppeanalyser i denne aldersgruppe. Der afventes særskilte børnestudier for anti-IL5-behandling i aldersgruppen 12-17 år.

Farmakologi

Det vurderes ikke, at der er en væsentlig forskel på benralizumab og mepolizumabs farmakologiske egenskaber, til trods for forskellige virkningsmekanismer. Begge lægemidler har høj affinitet samt specificitet for deres mål, henholdsvis IL-5-receptoren og IL-5. Reduktionen af blodeosinofile er hurtigere og mere udtalt for benralizumab end for mepolizumab, men der er, for begge lægemidler, ikke set en direkte sammenhæng mellem blodeosinofile og klinisk effekt.

Benralizumab er et cytolytisk IgG1 κ monoklonalt antistof målrettet mod IL-5-receptor alfa subunit (IL-5R α). Lægemidlet binder til IL-5R α -receptoren med høj affinitet (K_D=16 pM) og høj specificitet (IC-50 0.3 nmol), hvilket fører til apoptose af blodeosinofile- og basofile celler, medieret af NK-celler. Det estimeres at ≥ 95 % af alle eosinofile granulocytter depleteres i blodet indenfor 24 timer. Effekten på eosinofile granulocytter i luftvejene er, som i blodet, også udtalt.

Mepolizumab er et IgG1 κ -antistof, der binder direkte til IL-5 med høj affinitet (K_d 1,28 nM) og specificitet (IC-50 286 pM) førende til en reduktion af blodeosinofile på 84 % over en 4-ugers periode sammenlignet med placebo.

Biotilgængeligheden for subkutan administration af benralizumab estimeres til 58 % og for mepolizumab 64%-75 % afhængigt af administrationssted. Fordelingsvolumina for benralizumab og mepolizumab er henholdsvis 2,5-3,2L og 3,2L. Halveringstiden for benralizumab er estimeret til 15 dage, hvorimod mepolizumabs halveringstid er på 16-22 dage.

Fagudvalget vurderer, at benralizumab og mepolizumab er sammenlignelige på trods af forskellige virkningsmekanismer.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Samlet vurderer fagudvalget, at benralizumab til svær, eosinofil astma giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med svær, eosinofil astma sammenlignet med mepolizumab. Evidenskvaliteten vurderes at være **lav**.

Fagudvalget lægger vægt på relationen til eksisterende behandling (se afsnit 10).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at benralizumab til svær, eosinofil astma giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med svær, eosinofil astma sammenlignet med mepolizumab. Evidenskvaliteten vurderes at være **lav**.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Nærværende vurderingsrapport for benralizumab til svær, eosinofil astma relaterer sig til Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma, som indeholder følgende anbefaling: *”Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem mepolizumab og reslizumab, som derfor ligestilles til 80 % af populationen. Evidenskvaliteten er meget lav.”*

Med den nuværende viden vurderer fagudvalget, at benralizumab, mepolizumab og reslizumab er klinisk ligeværdige, og kan ligestilles som tillægsbehandling til patienter med svær, eosinofil astma, som opfylder kriterierne for opstart angivet i behandlingsvejledningen for biologiske lægemidler til svær astma ([LINK](#)). For benralizumab gælder de samme opmærksomhedspunkter vedrørende monitorering, seponering og skift, som er angivet for mepolizumab og reslizumab i behandlingsvejledningen for biologiske lægemidler til svær astma ([LINK](#)).

11 Referencer

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: Diagnostik hos voksne. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2008. s. 5.
2. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2016. s. 4.
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Akut Astma. Dansk Lungemedicinsk Selskab; 2013. s. 2.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2017.
6. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–27.
7. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–41.
8. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448–58.
9. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9842):651–9.
10. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–207.
11. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–97.
12. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390–400.
13. Phillippo D, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR WN. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Decision Support Unit, SchARR, University of Sheffield: NICE Decision Support Unit, 2016. 81 p. (Technical Support Documents). 2016.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende svær astma

<i>Formand t.o.m. 31. marts 2018</i>	<i>Indstillet af</i>
Uffe Christian Heitmann Bødtger <i>Forskningslektor</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Formand fra 1. april 2018</i>	<i>Indstillet af</i>
Bo Chawes <i>Afdelingslæge, seniorforsker, dr.med., ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Kirsten Sidenius <i>Praktiserende speciallæge</i>	Inviteret af formanden
Kan ikke udpege	Region Nordjylland
Pernille Hauschildt <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Hanne Madsen <i>Ledende overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Niels Maltbæk <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lars Pedersen <i>Overlæge, klinisk lektor, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Pernille Printzlau <i>Farmaceut, cand.pharm.</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Daniel Pilsgaard Henriksen <i>Læge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
2 patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Skaarup Arrevald (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

13 Bilag 2: MAIC-analyse og ansøgers anvendelse af denne

Formålet med en MAIC-analyse er at justere for de forskelle i patientpopulation, der kan være mellem studierne i forhold til baselinekarakteristika. MAIC gør det muligt at fremkomme med valide estimater på behandlingseffekter, når en netværksmetaanalyse eller Buchers metode for justeret indirekte sammenligning ikke vurderes som metodisk forsvarlig. I MAIC-analyser vægtes patienterne i de inkluderede studier for det lægemiddel, hvor der findes data på individniveau, således at patientpopulationen i størst mulig grad tilsvare patientpopulationen i de inkluderede studier for lægemidlet (f.eks. komparator), hvor individdata ikke er tilgængelig (kun adgang til aggregerede data). Metoden giver således kun mening i en sammenligning af to lægemidler, når der findes tilgængelige data på individniveau for mindst det ene lægemiddel.

I Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma ([LINK](#)) blev Buchers metode for indirekte sammenligning anvendt, uden justering for baselinekarakteristika. Denne metode kan anvendes, når de tilgængelige data er aggregerede.

Inklusion af studier i ansøgningens MAIC-analyser er udvalgt på baggrund af studiernes primære endepunkter. SIROCCO [6], CALIMA [7], MENSA [10] og DREAM [9] har alle eksacerbationer som primært endepunkt. ZONDA [8] og SIRIUS [11] har OCS-reduktion (reduktion af peroral kortikosteroid). Ansøger har gennemført MAIC-analysen før publiceringen af et relevant mepolizumabstudie (MUSCA[12]). Analysen er ikke efterfølgende opdateret, hvorfor resultater fra MUSCA ikke er inkluderet i ansøgers MAIC-analyser. Efter aftale med Medicinrådets sekretariat har ansøger derfor foretaget en sensitivitetanalyse samt inkluderet MUSCA i vurderingen af de effektmål, som ansøgers MAIC ikke dækker.

Ansøger har i deres MAIC-analyse gjort rede for udvælgelsen af de variable, som analysen blev justeret for, på grund af forskelle i baselinedata. De udvalgte variable er vist i Tabel 12.

Tabel 12: Variable der er justeret for i MAIC-analyserne, på grund af forskelle i baselinedata.

Eksacerbationsstudier: SIROCCO/CALIMA vs. MENSA/DREAM	OCS-reduktionsstudier: ZONDA vs. SIRIUS
Antal eosinofile (fordeling af patienter med ≥ 300 celler/ μ L vs. < 300 celler/ μ L)	Antal eosinofile celler
Behandling med vedligeholdelsesdosis af OCS (andel af patienter)	OCS-dosis
IgE-tal (andel af patienter for hver kategori)	
Køn	
Antal eksacerbationer de seneste 12 måneder	Antal eksacerbationer de seneste 12 måneder
Nasale polypper	Nasale polypper
BMI (gennemsnit)	BMI (gennemsnit)

Udover forskelle i baselinekarakteristika er definitionen af højdosis ICS også forskellig i de inkluderede studier. I benralizumabstudierne er højdosis ICS defineret som behandling med ≥ 500 μ g fluticasone propionate (FP) dagligt eller ækvivalent, mens højdosis ICS i mepolizumabstudierne er defineret som ≥ 880 μ g FP dagligt eller ækvivalent. Ansøger har på den baggrund udført to MAIC-analyser for effektmålet "eksacerbationsrate", som inkluderer patienter fra benralizumabstudierne i behandling med henholdsvis ≥ 880 μ g eller ≥ 500 μ g FP dagligt eller ækvivalent. Fagudvalget vurderer, at ICS-dosis ≥ 880 μ g FP dagligt eller ækvivalent bedst afspejler danske forhold, hvor behandling med højdosis ICS ifølge dansk guldstandard (ERS [2,4]) er ≥ 1000 μ g FP dagligt eller ækvivalent. Derfor baserer Medicinrådets vurdering af effektmålet eksacerbationsrate sig alene på analyserne af ICS-dosis ≥ 880 μ g FP dagligt eller ækvivalent.

Fordeling på baggrund af definition af højdosis ICS anvendes ikke i MAIC-analysen af effektmålet "peroral vedligeholdelsesbehandling med kortikosteroid", hvorfor en del af patienterne er i behandling med

højdosis ICS, forstået som ≥ 500 μg FP pr. dag (eller ækvivalent). Fagudvalget vurderer imidlertid, at resultaterne for dette effektmål alligevel kan overføres til danske forhold, idet alle patienterne i disse studier er i behandling med OCS, og deres standard-ICS blev vurderet til ikke at have afgørende indflydelse på effektmålet reduktion af OCS.

14 Bilag 3: Studiekarakteristik

Studiekarakteristika af de inkluderede studier samt karakteristika for populationen som var inkluderet i analyserne, hvor oplysningerne var tilgængelige (i kursiv). For alle studier var det et krav, at deltagerne benyttede second controller (typisk langtidsvirkende beta2-agonist, LABA).

Publikation (klinisk studie)	Antal	Opfølgningstid	Alder	Eosinofil inflammation	Eksacerbationer de seneste år	Inhalations-Steroid**	Oralt steroid	Dosisregime	Primære effektmål
Benralizumab									
Bleeker 2016 (SIROCCO)	1204	48 uger	12-75 år	Blod: < 300 celler/ μ L eller \geq 300 celler/ μ L i det foregående år	\geq 2	Højddosis (patienter mellem 12 og 17 år er mediumdosis tilladt)	Tilladt, men ikke et krav	2 aktive arme, subkutan: 30 mg hver 4. eller 8. uge	Årlige eksacerbationer
<i>inkluderet i analyser*</i>	267			\geq 300 celler/ μ L		<i>højddosis</i>		<i>Hver 8. uge</i>	
Fitzgerald 2016 (CALIMA)	1306	56 uger	12-75 år	Blod: < 300 celler/ μ L eller \geq 300 celler/ μ L i det foregående år	\geq 2	Medium til højddosis	Tilladt, men ikke et krav	2 aktive arme, subkutan: 30 mg hver 4. eller 8. uge	Årlige eksacerbationer
<i>inkluderet i analyser*</i>	239			\geq 300 celler/ μ L		<i>højddosis</i>		<i>Hver 8. uge</i>	
Nair 2017 (ZONDA)	220	28 uger	18-75 år	Blod: \geq 150 til < 300 celler/ μ L eller \geq 300 celler/ μ L i det foregående år	\geq 1	højddosis	OCS i de seneste 6 måneder. Dosis skal være 7,5 til 40 mg/dag ved besøg 1 og stabil mindst 2 uger før randomisering.	2 aktive arme, subkutan: 30 mg hver 4. eller 8. uge	OCS reduktion
<i>inkluderet i analyser*</i>	73			\geq 300 celler/ μ L		<i>højddosis</i>		<i>Hver 8. uge</i>	
Mepolizumab									
Pavord 2012 (DREAM)	621	52 uger	12-74 år	I det foregående år: Sputum: \geq 3 % eller Blod: \geq 300 celler/ μ L	\geq 2	Højddosis	Tilladt, men ikke et krav	3 aktive arme, i.v.: 75 mg, 250 mg, 750 mg	Årlige eksacerbationer
<i>inkluderet i analyser*</i>	153					<i>højddosis</i>			
Ortega 2014 (MENSA)	576	32 uger	Over 12 år	Blod: \geq 150 celler/ μ L ved screening eller \geq 300 celler/ μ L i det foregående år	\geq 2	Højddosis	Tilladt, men ikke et krav	2 aktive arme: 100 mg s.c., 75 mg i.v. (placebo i.v.)	Årlige eksacerbationer

								og placebo s.c.)	
<i>inkluderet i analyser*</i>	385					<i>højddosis</i>			
Bel 2014 (SIRIUS)	135	24 uger	Over 12 år	Blod: ≥ 150 celler/ μ L ved screening eller \geq 300 celler/ μ L i det foregående år	Nej	Højddosis	5-35 mg/dag i de seneste 6 måneder	100 mg s.c.	Årlige eksacerbationer
<i>inkluderet i analyser*</i>	69					<i>højddosis</i>			
Chupp 2017 (MUSCA)	551	24 uger	Over 12 år	Blod: ≥ 150 celler/ μ L ved screening eller \geq 300 celler/ μ L i det foregående år	≥ 2	Højddosis	Tilladt, men ikke et krav	100 mg s.c.	Livskvalitet
<i>inkluderet i analyser*</i>	274					<i>højddosis</i>			
*kun fra interventionsgrupperne, for benralizumab studierne er antallet før justering i MAIC-analyserne									

15 Bilag 4: Baselinekarakteristik

Baselinekarakteristik for de inkluderede studier samt karakteristika for populationen som var inkluderet i analyserne, hvor oplysningerne var tilgængelige (i kursiv).

	Alder (år)	Andel under 18 år (%)	Andel kvinder (%)	FEV1 % forventet (FEV1, L)	Tid siden diagnose (år)	Antal eksacerbationer det seneste år (gennemsnit)	OCS-dosis	Astmakontrol (ACQ)
Benralizumab								
Bleeker 2016 (SIROCCO)	49	4,4	66	56 (1,67)	15	2,9	10-17 mg	2,8-2,9 (for gruppen med blod eosinofili ≥ 300 celler/ μ L)
<i>inkluderet i analysen*</i>	48	3,7	65	56 (1,66)	15	2,8	16 mg (2,5-60)	2,8 (0,89)
Fitzgerald 2016 (CALIMA)	49		61,8	(1,76)	16	2,7	7-12 mg	2,7-2,8 (for gruppen med blod eosinofili ≥ 300 celler/ μ L)
<i>inkluderet i analysen*</i>	51	2,5	58	57 (1,76)	16	2,7	8 mg (2-25)	2,8 (0,95)
Nair 2017 (ZONDA)	51	-	61	(1,85)	12	2,8	14,7 mg	2,4 - 2,9
<i>inkluderet i analysen*</i>	53	-	64	59 (1,75)	16	3,1	14,3 mg	2,42 (1,21)
Mepolizumab								
Pavord 2012 (DREAM)	49		62	(1,85)	19	3,7	10 mg	2,35
<i>inkluderet i analysen*</i>	50	-	68	50 (1,81)	19	3,7	10 mg (10-20)	2,2 (1,1)
Ortega 2014 (MENSA)	50		57	(1,82)	20	3,6	12-15 mg	2,2
<i>inkluderet i analysen*</i>	51	-	58	60 (1,79)	20	3,7	12 mg (1-50)	2,2 (1,2)
Bel 2014 (SIRIUS)	50		55	(1,95)	19	3,1	11 mg	2,1
<i>inkluderet i analysen*</i>	50	-	64	60 (1,90)	17	3,3	10 mg	2,2 (1,3)
Chupp 2017 (MUSCA)	51		59	(1,75)	20	2,8	13 mg	2,2
<i>inkluderet i analysen*</i>	50	-	54 %	56 %	20	2,9	13 mg (11)	2,2 (1,1)
FEV1: Forced Expiratory Volume (forceret ekspirationsvolumen) på 1 sekund FEV1 % forventet: FEV1-værdi i % af forventet FEV1-værdi, ud fra normalværdier OCS: peroral korticosteroid * Kun fra interventionsgrupperne, for benralizumabstudierne er antallet før justering i MAIC-analyserne								

16 Bilag 5: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bel 2014 (SIRIUS)	+	+	+	+	+	+	+
Bleeker 2016 (SIFROCCO)	+	+	+	+	+	+	+
Chupp 2017 (MUSCA)	+	+	+	+	+	+	+
Fitzgerald 2016 (CALIMA)	+	+	+	+	?	+	+
Nair 2017 (ZONDA)	+	+	+	+	+	+	?
Ortega 2014 (MENSA)	+	+	+	+	+	+	+
Payord 2012 (DREAM)	+	+	+	?	+	+	+

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af benralizumab

Hvilken klinisk merværdi tilbyder benralizumab sammenlignet med mepolizumab ved behandling af patienter med svær, eosinofil astma?

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations*	benralizumab	mepolizumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Eksacerbationer pr. år (subgruppe med ≥ 880 µg FP dagligt), MAIC analyse (justeret for forskelle i baselinekarakteristika)												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	-/839	-/345	RR 0,94 [0,78; 1,13]		⊕⊕⊕○ MODERAT	CRITICAL
Andel af patienter med mere end 0 eksacerbationer												
5	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	205/579 (35,4 %)	253/538 (47,0 %)	RR 0,94 [0,73; 1,22]	3 fewer per 100 (from 10 more to 13 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERAT	CRITICAL
Peroral kortikosteroidbehandling, gennemsnitlig %-reduktion i daglig dosis (follow up: range 24 weeks to 28 weeks)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	73	69	-	MD 5,06 % higher (22,39 lower to 32,52 higher)	⊕⊕○○ LAV	CRITICAL
Peroral kortikosteroidbehandling, andel af patienter som ophører												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	16/73 (21,9 %)	10/69 (14,5 %)	RR 1,48 [0,42; 5,21]	7 more per 100 (from 8 fewer to 61 more)	⊕⊕○○ LAV	CRITICAL
Peroral kortikosteroidbehandling, andel af patienter som opnår 50 % reduktion												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	43/73 (58,9 %)	37/69 (53,6 %)	RR 1,10 [0,65; 1,86]	5 more per 100 (from 19 fewer to 46 more)	⊕⊕○○ LAV	CRITICAL
Lungefunktion, gennemsnitlig reduktion, mL												
4	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	839	345	-	MD 20 mL higher (60 lower to 100 higher)	⊕⊕⊕○ MODERAT	IMPORTANT
Lungefunktion, andel af patienter som opnår en forbedring på 200mL - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Astmakontrol, gennemsnitlig ændring												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	442	804	-	MD 0,01 higher (0,2 lower to 0,2 higher)	⊕⊕○○ LAV	IMPORTANT
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	434	803	-	SMD 0,06 SD higher (0,3 lower to 0,2 higher)	⊕⊕⊕○ MODERAT	IMPORTANT
Alvorlige uønskede hændelser (Serious Adverse Events, SAEs), antal hændelser												
6	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^d	none	99/895 (11,1 %)	65/811 (8,0 %)	RR 1,18 [0,75; 1,85]	15 more per 1.000 (from 20 fewer to 68 more)	⊕⊕○○ LAV	IMPORTANT

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations*	benralizumab	mepolizumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Frafald af patienter i studierne, andel												
6	randomised trials	not serious	serious ^c	serious ^a	not serious	none	105/912 (11,5 %)	54/812 (6,7 %)	RR 1,40 [0,80; 2,43]	26 more per 1.000 (from 13 fewer to 95 more)	⊕⊕○○ LAV	IMPORTANT
Sygefravær - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

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

- Der nedgraderes et niveau for indirekte sammenligning af de 2 lægemidler
- Der nedgraderes et niveau for unøjagtighed, da konfidensintervallet er bredt og overskrider den mindste klinisk relevante forskel i begge retninger
- Der nedgraderes et niveau for inkonsistens, idet der ses betydelig variation i effektestimaterne for de enkelte studier
- Der nedgraderes et niveau for unøjagtighed, da konfidensintervallet er bredt og overskrider den mindste klinisk relevante forskel i den ene retning