



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 25-01-2016

Lægemidlets navn: Mepolizumab (Nucala)

Kontaktperson:

Navn: Charlotte Suppli Ulrik

Institution: Hvidovre Hospital

Stilling: Professor, overlæge, dr.med.

Adresse: Lungemedicinsk afdeling 253, Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre

Telefonnummer: +45 2162 3648

E-mailadresse: csulrik@dadlnet.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Udarbejdet af professor, overlæge, dr.med. Charlotte Suppli Ulrik i december 2015-januar 2016 på vegne af Dansk Lungemedicinsk Selskab

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Behandling af svær eosinofil astma med mepolizumab (Nucala) har været drøftet med en række danske specialister i behandling af svær astma og repræsentanter for producenten af lægemidlet.

Desuden har denne mini-MTV været fremsendt til bestyrelsen for Dansk Lungemedicinsk Selskab mhp. kommentarer.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Mepolizumab (Nucala) anvendes som tillægsbehandling til voksne patienter med svær refraktær eosinofil astma.

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Der foreligger meget få opgørelser vedr. forekomsten af svær astma i Danmark. Nedenstående udregning er primært foretaget med udgangspunkt i von Bülow et al. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:759 og Bårnes & Ulrik. Asthma and adherence with inhaled corticosteroids – Current status and future perspectives. Respir Care 2015;60:455-68.

Vurderet ud fra ordineret behandling, akutte lægekontakter og forbrug af anfaldsmedicin må det antages, at 3.590 voksne danskere har svær astma og dårlig sygdomskontrol, hvoraf 40-70 % har mangelfuld adherence (og som følge deraf dårlig sygdomskontrol). Det sv.t. 1.077 til 2.754 patienter med dårlig sygdomskontrol trods god adherence. Heraf har ca. 40 % allergi (og kan om nødvendigt tilbydes anden biologisk behandling), og derfor 646 til 1.292 patienter med svær ikke-allergisk astma og dårlig sygdomskontrol.

Af disse forventes ca. 20 % at have forhøjet eosinofiltal sv.t. at der på landsplan er 129 til 268 patienter med svær eosinofil astma og dårlig sygdomskontrol (trods relevant anden tilgængelig behandling).

Ved løbende opstart af behandling med mepolizumab til gruppen af patienter med svær

<p>refraktær eosinofil astma skønnes det at svare til 26 til 52 nye patienter per år.</p>
<p>5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)</p> <p>I Danmarks behandles (også iht. GINA og de nationale behandlingsvejledninger) patienter med svær eosinofil astma med en kombination inhalationssteroid og en eller flere langtidsvirkende bronkodilatorer (førstevalg er beta-2-agonister, evt. også tillæg af anti-muskarinika), ofte i kombination med en leukotrien-antagonist. Trods denne omfattende behandling har mange patienter med svær eosinofil astma vedvarende symptomer og hyppige prednisolonkrævende akutte forværringer, hvorfor behandling meget ofte forsøges suppleret med vedligeholdelsesbehandling med prednisolon og/eller anden immunosuppressiv behandling, f.eks. methotrexat, hvilket indebærer en høj risiko for alvorlige bivirkninger, inkl. osteoporose, hypertension, diabetes og opportunistiske infektioner. Samtidig er dokumentationen for effekten af anden vedligeholdelsesbehandling, inkl. prednisolon og methotrexat, i bedste fald, meget beskedent.</p> <p>Tillægsbehandling med mepolizumab (Nucala) til denne gruppe af patienter med svær refraktær eosinofil astma er derfor et nyt behandlingstiltag med dokumenteret effekt på antallet af akutte forværringer og sygdomskontrollen, inkl. en reduktion i behovet for anden vedligeholdelsesbehandling, inkl. prednisolon.</p>
<p>6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.</p> <p>Litteratursøgning baseret på PRISMA (i.e. preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis)-guidelines.</p> <p>En række systematiske søgninger blev foretaget, senest opdateret december 2015, i databaserne PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register og Clinical Trials.gov mhp. at identificere mest mulig litteratur om behandling af astma med mepolizumab. Søgealgoritmen bestod af hele ord, korte termer og eksakte udvalgte ord kombineret med MeSH-termer [i.e. Medical Subject Headings], og derfor foretaget med følgende algoritme: (asthma or 'asthma' [MeSH terms]) or (blood eosinophilia or eosinophilia or eosinophils or pulmonary eosinophilia or monoclonal antibodies or interleukon-5 or interleukin-5 antagonists or asthma therapy or treatment outcome or asthma control or secondary prevention [MeSH terms] and adults [MeSH term] and mepolizumab.</p> <p>Identificerede publikationer blev inkluderet i den aktuelle gennemgang, hvis de rapporterede observationer fra mindst et specifikt lægemiddelforsøg publiceret i engelsksproget peer-reviewed tidsskrift.</p> <p>Evidensniveau vurderet med udgangspunkt i 'Oxford Centre for Evidence-Based Levels of Evidence and Grades of Recommendations'.</p>

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensniveau Ib (Anbefaling A)

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Mepolizumab (Nucala) er en ny behandlingsmulighed, og behandlingsregimet kan derfor ikke sammenlignes med de aktuelle danske behandlingsregimer. Behandlingsregimerne – ud over behandlingen med mepolizumab (Nucala) – i studierne (se evidensstabel) er i fuld overensstemmelse med både danske og internationale behandlingsregimer for denne patientgruppe.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Inklusionskriterier:

I alle de foreliggende studier (se evidensstabel) er inkluderet patienter med svær astma, der trods behandling sv.t. trin IV og V i GINA-guidelines (høj-dosis inhalationssteroid kombineret med langtidsvirkende bronkodilatator(er), og for en del af patienterne også fast prednisolonbehandling) fortsat har hyppige (mindst to per år) prednisolon-krævende eksacerbationer og tegn på eosinofil luftvejsinflammation, dvs. forhøjet eosinofiltal i perifert blod eller sputum eller NO i ekspirationsluften.

Eksklusionskriterier:

Patienter med aktuel rygning/betydende tobaksanamnese er ekskluderet i alle studier. Og ligeledes er patienter med parasitinfestation, anden alvorlig sygdom og mulighed for graviditet ekskluderet fra studierne.

Patientpopulationerne i de foreliggende studier er tæt på at være identiske, og designet i alle de foreliggende studier er randomisering til add-on aktiv behandling eller placebo. Patientpopulationerne i studierne sv.t. den danske population af denne udvalgte gruppe af patienter.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Behandling med mepolizumab (Nucala) til patienter med svær refraktær eosinofil astma er vist at reducere eksacerbationsraten med ca. 50%, reducere antallet af indlæggelsesdage, antallet af skadestuehenvendelser pga. astma og daglig dosis af vedligeholdelsesbehandling med prednisolon. I et enkelt af de foreliggende studier er der også påvist en signifikant effekt på livskvalitet (bedømt ved Skt. Georges Respiratory Questionnaire).

<p>Da der i alle studier er tale om tillæg af aktiv behandling vs. placebo (i blindet design), er kontrolgruppen relevant.</p>
<p>11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?</p> <p>Ved behandling med humaniserede monoklonale antistoffer vil der være risiko for anafylaktiske/anafylaksi-lignende reaktioner. I forbindelse med behandling med mepolizumab (Nucala) er denne type af reaktioner rapporteret hos op til en af 10 patienter, men er set med lignende hyppighed blandt patienter behandlet med placebo. Patienter, der behandles med mepolizumab (Nucala) skal informeres om denne risiko, men vurderet ud fra de foreliggende studier ser risikoen ud til at være relativt begrænset. Lokale reaktioner kan ses sv.t. indstiksstedet. Og så er der begrænsede data om behandling af børn og unge under 18 år og personer over 65 år, samt eventuelle langtidsbivirkninger.</p> <p>Bivirkningsprofilen for mepolizumab (Nucala) må på det foreliggende grundlag anses for at være fredelig sammenlignet med bivirkningsprofilen ved fast prednisolonbehandling, der i langt de fleste tilfælde er behandlingsalternativet, også for den del af den relevante patientpopulation, hvor tillæg af mepolizumab (Nucala) gør det muligt at reducere den daglige dosis af prednisolon..</p>
<p>12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?</p> <p>Aktuelt pågår undersøgelser, der skal afklare sikkerhed – og effekt - af langtidsbehandling med mepolizumab (Nucala) til patienter med svær refraktær eosinofil astma, dvs. mere end 12 måneder (dog er enkelte patienter behandlet i op til 17 måneder). I det væsentlige svarer studiedesign til de allerede foreliggende undersøgelser, også mht. blinding og placebogruppe, således at den primære forskel er varigheden.</p>

Spørgsmål 13-14: Patient

<p>13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?</p> <p>Skønnes ikke relevant, da de aktuelt anvendte behandlingsregimer for denne gruppe af patienter ikke er veldokumenterede og samtidig er forbundet med betydelig risiko for alvorlige bivirkninger.</p>
<p>14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?</p>

Da behandlingen forbedrer astmakontrol og livskvalitet hos patienterne og samtidig reducerer forekomsten af akutte behandlingskrævende forværringer, forventes behandlingen at have stor positiv betydning også for patienternes sociale og beskæftigelsesmæssige situation.
Aktuelt er der ikke noget alternativt tilbud til den gruppe af patienter med svær refraktær astma.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Behandling med biologiske lægemidler til patienter med svær astma er allerede implementeret på de danske centre, hvor behandlingen af denne patientgruppe varetages. Fraset specifik oplæring i behandling med mepolizumab, forventes derfor ikke afledte personalemæssige konsekvenser i forbindelse med ibrugtagning af dette lægemiddel.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Behandling med mepolizumab til voksne med svær eosinofil astma kræver ikke særlige fysiske rammer udover, hvad der kræves i forbindelse med anden biologisk behandling af patienter med obstruktiv lungesygdom og subkutan immunterapi (SCIT).

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Der forventes ingen afledte konsekvenser.

18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?

Der forventes ingen afledte konsekvenser.

19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

Da mepolizumab (Nucala) har effekt på astmakontrol og hyppigheden af akutte forværringer forventes som følge af behandlingen en reduktion i antallet af akutte kontakter i primærsektoren og hospitalsindlæggelser.

Spørgsmål 20-24: Økonomi

<p>20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?</p>
<p>Der forventes ingen betydende implementeringsudgifter, fraset udgifter til udarbejdelse af instrukser og patientinformationer.</p>
<p>21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?</p>
<p>Med et forventet antal patienter på 26 til 52 per år vil det betyde 338 til 676 ekstra ambulante kontroller per år. Ca. 25 % af eksacerbationerne i denne patientgruppe fører til hospitalsindlæggelse og den gennemsnitligt eksacerbationsrate er ca. 3.5 per år.</p> <p>Ved en reduktion i eksacerbationsraten på omkring 50 %, vil det betyde en betydelig reduktion i antallet af ikke-planlagte lægekontakter (inkl. ambulante besøg og skadestuekontakter) og samtidig – bedømt ud fra de foreliggende studier – op mod en halvering af både antallet af indlæggelser og antallet af sengedage i forbindelse med indlæggelserne.</p>
<p>22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?</p>
<p>Dertil kommer en samlet udgift til de 13 besøg, hvor behandlingen administreres på kr. 9.126,- (DRG-takst per januar 2016).</p> <p>Den forventede reduktion i antallet af ikke-planlagte lægekontakter (ambulante besøg og skadestuekontakter) og indlæggelser på ca. 50 % svarer til en reduktion i udgiften per patient på ca. kr. 17.353,- per år (DRG-takster per januar 2016).</p>
<p>23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?</p>
<p>Som anført ovenfor forventes en reduktion i antallet af kontakter i primærsektoren og på hospitalerne som følge af bedre astmakontrol og en reduktion i antallet af akutte forværringer.</p>
<p>24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?</p>
<p>Mange patienter med svær astma vurderet ud fra det aktuelle behandlingsniveau følges alene i primærsektoren (i en nylig dansk undersøgelse ca. 2/3) og det er derfor usikkert hvor stor en andel af disse patienter, der reelt har svær astma, og dermed også andelen af patienter med refraktær eosinofil astma.</p> <p>Desuden er det veldokumenteret, at adherence med forebyggende astma-behandling er lav, også hos patienter med svær astma. Det må derfor forventes, at en betydelig del af de</p>

patienter, der umiddelbart synes at opfylde kriterierne for behandling med mepolizumab (Nucala) kan opnå tilstrækkelig astmakontrol alene ved tiltag, der forbedrer adherence med den allerede iværksatte behandling.

Øvrige kommentarer

Tabel 1

Evidenstabel for studier af mepolizumab (Nucala) til behandling af svær refraktær eosinofil astma hos voksne.

Studie	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater	Kommentarer	Evidensniveau
Nair P et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. NEJM 2009;360:985-93.	De primære effektparametre var andelen af patienter med eksacerbation og reduktion i dosis af prednisolon. Sekundære effektparametre var reduktion i antal eosinofile i sputum og blod, tid til eksacerbation og ændringer i symptomer og FEV ₁ .	Randomiseret, placebo-kontrolleret og dobbelt-blindt.	Op til 26 uger (i perioden januar 2005 til juli 2007).	I alt 20 patienter (hhv. 9 og 11 patienter behandlet med mepolizumab og placebo) indgik i studiet; 18 patienter (med sputum eosinofili på inklusionstidspunktet) indgik i per protokol analysen. Alle inkluderede patienter havde persisterende eosinofili i sputum trods fast behandling med prednisolon.	Ti patienter i placebogruppen havde 12 eksacerbationer sammenlignet med en eksacerbation i mepolizumab-gruppen (p=0.002). Reduktionen i prednisolondosis var hhv. 84±33% og 48±41% i mepolizumab- og placebogruppen (p=0.04).	Lille studie. Ingen signifikant forskel mellem grupperne i absolut reduktion i dosis af prednisolon (styrke). De inkluderede patienter repræsenterede < 5% af patienterne med svær astma i forfatterens klinik. Patienter allokert til mepolizumab havde mere udtalt sputum eosinofili på inklusionstidspunktet sammenlignet med placebogruppen. Mepolizumab administreret i.v hv. 4. uge.	PoC
Haldar P et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. NEJM 2009;360:973-84.	Den primære effektparameter var antallet af svære astma eksacerbationer per patient. Sekundære effektparametre omfattede bl.a. ændringer i antal eosinofile i blod og	Single-center, randomiseret, placebo-kontrolleret og dobbelt-blindt.	I alt 52 uger (i perioden april 2006 til august 2008)	I alt 61 patienter (hhv. 29 og 31 patienter behandlet med mepolizumab og placebo) indgik i studiet. Alle inkluderede patienter opfyldte ATS-kriterierne for refraktær astma, havde sputum eosinofili mindst en gang inden for seneste to år trods høj-dosis steroidbehandling og	Det gennemsnitlige antal svære eksacerbationer per patient var hhv. 2.0 i mepolizumab-gruppen og 3.4 i placebogruppen (relativ risiko 0.57, 95% CI 0.32 til 0.92; p=0.02). I de to grupper var der hhv. tre (12 dage) og 11 (48 dage) indlæggelser (p=0.07; p<0.001 for antal	Relativt lille studie. Ingen effekt af behandlingen på FEV ₁ . Forskel ml. grupperne i baseline dosis af ICS. Mere end 50% af de inkluderede patienter var i vedligeholdelsesbehandling med prednisolon. Sputum eosinofili kunne påvises ved ca. 1/3 af eksacerbationerne i	Ib

	sputum, F _E NO, FEV ₁ , AQLQ score og symptomer.			mindst to prednisolon-krævende eksacerbationer inden for de seneste 12 mdr.	indlæggelsesdage). Ingen klinisk signifikant forskel i AQLQ score, F _E NO, FEV ₁ eller symptomer ml. grupperne. I mepolizumab-gruppen påvistes reduktion i eosinofile i blod og sputum vs. placebo.	mepolizumab-gruppen. Sputum og blod eosinofil-tal på niveauet før behandlingsstart tre mdr. efter ophør med mepolizumab. Mepolizumab administreret i.v. (750 mg) hv. 4. uge.	
Pavord et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2012;380:651-9.	Primær effektparameter var raten af klinisk signifikante astma eksacerbationer. Sekundære effektparametre omfattede raten af indlæggelseskrævende eksacerbationer, skadestuebesøg, eosinofile i blod og sputum, FEV ₁ og score i AQLQ og ACQ.	Multicenter (81 centre i 13 lande), randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindt.	I alt 52 uger (i perioden november 2009 til december 2011) (behandlingsperiode)	I alt 621 patienter blev randomiseret i studiet, heraf 159 til placebo, 154 til mepolizumab 75 mg, 152 til mepolizumab 250 mg og 156 til mepolizumab 750 mg. Af 616 patienter i ITT populationen, fuldførte 520 (84 %) behandlingen. Alle inkluderede patienter opfyldte ATS-kriterierne for refraktær astma, havde eosinofil luftvejsinflammation (sputum eosinofili el. tilsv.) trods højdosis ICS-behandling og mindst to prednisolon-krævende eksacerbationer inden for de seneste 12 mdr.	Sammenlignet med placebo reducerede de tre doseringer af mepolizumab raten af klinisk signifikante eksacerbationer per år med hhv. 48% (95% CI 31-61%; p<0.001), 39% (95% CI 19-54%; p=0.005) og 52% (95% CI 36-64%; p<0.001). Alle tre doser af mepolizumab reducerede, sammenlignet med placebo, antallet af indlæggelser og skadestuebesøg for astma. Frasset reduktion i sputum og blod eosinofile i mepolizumab-grupperne ingen signifikante forskelle i de øvrige sekundære effektparametre.	Stort studie (patientgruppen taget i betragtning). Ingen behandlingseffekt på score vedrørende livskvalitet og astmakontrol. Ingen behandlingseffekt på FEV ₁ . Og dermed tyder studiet på en effekt på eksacerbationsrisikoen trods meget beskedne effekt på de traditionelle mål for astmakontrol. Behandlingseffekten synes relateret til perifert eosinofiltal ved behandlingsstart og hyppigheden af eksacerbationer i året forinden. Mepolizumab (hhv. 75 mg, 250 mg og 750 mg) administreret i.v. hv. 4. uge	lb
Ortega et al. Mepolizumab treatment in patients with	Primær effektparameter var raten af klinisk signifikante astma	Multicenter, randomiseret, placebo-kontrolleret og	I alt 32 ugers behandlingsperiode	I alt 576 patienter blev randomiseret i studiet, heraf 191 til placebo, 191 til mepolizumab i.v. (75 mg)	Eksacerbationsraten blev reduceret med 47% (95% CI 29 til 61; p<0.001) blandt patienter behandlet med i.v.	Stort studie (patientgruppen taget i betragtning) Eksacerbationsraten var lavere end ved baseline i alle tre	lb

<p>severe eosinophilic asthma. NEJM 2014;371:119 8-207.</p>	<p>eksacerbationer (min. prednisolon i 3 dage, skadestuebesøg eller indlæggelse).</p>	<p>dobbelt-blindt.</p>	<p>de og 8-ugers follow-up (i perioden oktober 2012 til januar 2014)</p>	<p>og 194 til mepolizumab s.c. (100 mg). I alt 539 af ITT (94%) populationen fuldførte behandlingen. Alle inkluderede patienter havde nedsat lungefunktion (FEV1 < 80%pred for voksne), forhøjet perifert eosinofil-tal og mindst to prednisolon-krævende eksacerbationer inden for det seneste år.</p>	<p>mepolizumab og 53% (95% CI 37 til 65; p<0.001) blandt patienter behandlet med s.c. mepolizumab sammenlignet med placebo. Andelen af patienter med en eksacerbation, der medførte skadestuebesøg eller indlæggelse, var hhv. 9% i i.v. mepolizumap-gruppen, 6% i s.c. mepolizumab-gruppen og 13% i placebo-gruppen. Klinisk betydende forbedring i livskvalitet (SGRQ) i begge mepolizumap-grupper sammenlignet med placebo (p<0.001).</p>	<p>grupper. Ændring i asthma kontrol score og lungefunktion meget beskeden. Behandlingseffekten synes relateret til højt eosinofiltal ved behandlingsstart. I alt 94% af patienterne valgte at deltage i en åben fortsættelse af studiet. Mepolizumab både administreret i.v (75 mg) og s.c. (100 mg) hv. 4. uge.</p>	
<p>Bel et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. NEJM 2014;371:118 9-97.</p>	<p>Primær effektparameter var % reduktion i dgl. prednisolondosis i uge 20 til 24 sammenlignet med dosis i optimeringsfasen. Sekundære effektparametre omfattede andel patienter med ≥ 50% reduktion i prednisolondosis, dgl. dosis ≤ 5 mg og seponering af prednisolon.</p>	<p>Multicenter, randomiseret, placebo-kontrolleret og dobbelt-blindt. Fire faser: optimering af prednisolonbehandling, induktion (opstart af mepolizumab/placebo; uge 0-4), reduktion i prednisolon (uge 4-20) og vedligeholdelse (uge 20-24).</p>	<p>I alt 20 ugers behandlingsperiode (i perioden oktober 2012 til december 2013)</p>	<p>I alt 135 patienter blev randomiseret i studiet, heraf 69 til mepolizumab og 66 til placebo. I alt 128 af ITT populationen (95%) fuldførte studiet. Alle patienter havde på inklusionstidspunktet været i fast behandling med prednisolon i mindst 6 mdr. og havde trods dette, og højdosis ICS, forhøjet blod-eosinofiltal.</p>	<p>Flere patienter i mepolizumab-gruppen end i placebo-gruppen havde en reduktion på 90 til 100% i prednisolondosis (23% vs. 11%) og en reduktion på 75 til 90% (17% vs. 8%), og samtidig havde flere patienter i placebo-gruppen end i mepolizumab-gruppen ingen reduktion i prednisolondosis og manglende astmakontrol; odds ratio for en reduktion i prednisolon-dosis kategori i mepolizumab-gruppen 2.39 (95% CI 1.25 til 4.56; p=0.008).</p>	<p>De inkluderede patienter havde i gennemsnit haft ca. 3 alvorlige eksacerbationer det seneste år før inklusion i studiet. Ca. 48% af patienterne havde været i fast prednisolon-behandling i ≥ 5 år. Relativt kort behandlingsvarighed. Optimeringsfasen muligvis baggrunden for relativt lille behandlingseffekt (sammenlignet med andre studier) i placebo-gruppen. Mepolizumab administreret s.c.</p>	<p>1b</p>

					<p>Median % reduktion fra baseline i mepolizumab-gruppen var 50% sammenlignet med ingen reduktion i placebogruppen (p=0.007). Mepolizumab behandling medførte, sammenlignet med placebo, signifikant forbedring for alle sekundære effektparametre bortset fra seponering af prednisolonbehandling (p=0.41).</p>	(100 mg) hv. 4 uge.	
--	--	--	--	--	---	---------------------	--