

Medicinrådets vurdering vedrørende dupilumab til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. februar 2022
-------------------------	------------------

Dokumentnummer	134578
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	7
3.1	Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper	7
3.1.1	Svær CRSwNP	7
3.2	Dupilumab.....	8
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode.....	11
5.	Resultater	12
5.1	Klinisk spørgsmål.....	12
5.1.1	Litteratur	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	15
5.1.3	Evidensens kvalitet	16
5.1.4	Effektestimater og kategorier	16
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	22
6.	Andre overvejelser	22
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	24
8.	Referencer	25
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	27
10.	Versionslog	29
11.	Bilag.....	30
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	30
	Bilag 2: GRADE.....	31
	Bilag 3: Antal patienter pr. år der får deres første operation for CRSwNP	32



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at dupilumab i kombination med standardbehandling til patienter med svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP) giver en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med standardbehandling alene. Samlet set vurderer Medicinrådet, at dupilumab er et bedre behandlingsalternativ end standardbehandling, fordi dupilumab reducerer patienternes sygdomsbyrde og forbedrer patienternes livskvalitet uden at medføre væsentlige bivirkninger.

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. februar 2022



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CRS:	Kronisk rhinosinuitis (<i>chronic rhinosinusitis</i>)
CRSSNP:	Kronisk rhinosinuitis uden næsepolypper (<i>chronic rhinosinusitis without nasal polyposis</i>)
CRSwNP:	Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (<i>chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EPOS2020:	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FESS:	Funktionel endoskopisk sinus kirurgi (<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>)
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IL-4Rα:	Interleukin 4-receptor alfa
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPS:	Nasal polyp score
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko



SMD *Standardized Mean Difference*

SNOT-22 *Sino-nasal outcome test 22*

VAS: *Visual Analog Scale*



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af dupilumab i kombination med standardbehandling til svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi. Medicinrådet modtog ansøgningen den 16. december 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har dupilumab i kombination med standardbehandling sammenlignet med dansk standardbehandling for patienter med svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)?

3.1 Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

Kronisk rhinosinuitis (CRS) er en tilstand med kronisk inflammation i næse og bihuler, der påvirker ca. 5-12 % af befolkningen [1]. CRS kan forekomme uden (CRSsNP) og med næsepolypper (CRSwNP). Det skønnes, at ca. 4 % af den danske befolkning (ca. 190.000) er diagnosticeret med CRSwNP [2], men fagudvalget vurderer, at der er en væsentlig grad af underdiagnosticering af både lette og svære tilfælde. Gennemsnitsalderen i en CRSwNP-patientpopulation er opgjort til ca. 50 ± 18 år med en tendens til, at forekomsten af næsepolypper stiger med alderen. Varigheden af nasale symptomer i samme population blev opgjort til ca. 22 ± 16 år [3].

Årsagen bag CRS er multifaktoriel, men den hyppigste årsag er type 2-inflammation. Mange patienter med CRSwNP har dertil andre sygdomme medieret af type 2-inflammation, f.eks. har ca. 50 % af patienterne i en dansk øre-næse-hals-praksis ligeledes astma [1,4,5].

Symptomer på CRSwNP omfatter sekretion fra næsen fortil og bagtil i svælget, nedsat luftpassage eller tilstoppet næse, delvist eller komplet tab af lugtesansen og trykken/smerter omkring pande, næse eller øjne [1]. To eller flere af de nævnte symptomer skal have været til stede i mere end tre måneder, for at diagnosen CRSwNP kan stilles, og mindst ét af symptomerne skal være sekret eller nedsat luftpassage gennem næsen [4].

3.1.1 Svær CRSwNP

Ift. definition af svær CRSwNP tager fagudvalget udgangspunkt i *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS2020). Heri fremgår det, at en patientrapporteret VAS-score (Visuel Analog Skala) ≥ 7 (skalaen går fra 0-10, hvor 10 er størst tænkelige sygdomsbyrde), indikerer, at patienten har svær CRSwNP [1]. Dette er sammenligneligt med en SNOT-22 score på ≥ 50 for patienter med CRSwNP, som er det måleredskab, der hyppigst benyttes i dansk klinisk praksis[6].



Udover ovennævnte symptomer for CRSwNP, som kan være svært generende for patienterne, er svær CRSwNP associeret med nedsat livskvalitet, indvirkning på patienternes sociale liv og arbejdsfravær [7]. I denne opgørelse fremgår, at CRSwNP patienter i gennemsnit scorer 10-20 % lavere på de otte sub-skalaer af SF-36 livskvalitetsopgørelsen. Dertil rapporterer halvdelen af CRSwNP patienter, at de oplever arbejdsfravær grundet deres sygdom, hvoraf ca. 25 % rapporterer over 8 dages fravær indenfor det seneste år [7].

Patienterne oplever ofte søvnbesvær og væsentlig nedsat kvalitet af nattesøvn grundet generende mundrespiration (betinget af lukket næse) og øget sekretion fra næsen (både fortil og i hals, hvilket medfører hoste), som er medvirkende til den reducerede livskvalitet, patienterne oplever. Dertil kommer, at patienterne grundet vejrtrækningsbesvær har problemer med at udføre hverdagsaktiviteter, såsom sportsudøvelse og seksuelle aktiviteter. Patienter med svær CRSwNP er dermed påvirket af deres sygdom i udpræget grad. Flere opgørelser påpeger, at patienter med svær CRSwNP har en reduceret livskvalitet på linje med patienter med andre kroniske sygdomme, såsom Parkinsons (første år efter diagnose), astma, leddegigt og nyresygdomme, hvor patienten modtager hæmodialyse [7,8].

Ved ubehandlet svær CRSwNP er der dertil risiko for udvikling af alvorlige komplikationer, såsom påvirkning af synet grundet tryk på øjne/synsnerve og bakterielle infektioner fra bihuler, som kan sprede sig til øjne og hjerne. Gentagen kirurgi eller hyppig systemisk kortikosteroidbehandling (som er den nuværende behandling for svær CRSwNP) er desuden forbundet med risiko for alvorlige komplikationer (se afsnit 3.3 for beskrivelse af standardbehandling).

3.2 Dupilumab

Dupilumab (Dupixent) er et fuldt humaniseret monoklonalt IgG₄ antistof rettet mod interleukin 4-receptor alfa (IL-4R α). Det binder til IL-4R α , og da IL-4R α indgår i både IL-4- og IL-13-receptorkomplekser, hæmmer dupilumab effekten af begge cytokiner. IL-4 og IL-13 spiller en central rolle i induktionen af et type 2-inflammatorisk respons, og ved at hæmme cytokinsignaleringen fra både IL-4 og IL-13 forventes en bedring ved lidelser, der er drevet af type 2-inflammation [9].

Dupilumab har fået følgende indikation af EMA: *Dupixent er indiceret som tillægsbehandling med intranasal kortikosteroid til behandling af svær CRSwNP hos voksne, for hvem behandling med systemisk kortikosteroid og/eller operation ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol* [10].

Fagudvalget bemærker, at der med operation henvises til næse-bihulekirurgi, hvilket er beskrevet nærmere i afsnit 3.3.

Dupilumab har også EMA-indikation til behandling af moderat til svær atopisk eksem samt behandling af svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet [10].



Medicinrådet har anbefalet dupilumab til behandling af svær atopisk eksem af 6-11 årige, 12-17-årige og har delvist anbefalet det til behandling af voksne [11–13].

Medicinrådet har delvist anbefalet dupilumab til behandling af patienter ≥ 12 år med svær astma med type 2-inflammation [14].

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne med CRSwNP er en startdosis på 300 mg subkutan, efterfulgt af 300 mg subkutan hver 14. dag, se afsnit 6 vedr. fagudvalgets overvejelser ift. dosisreduktion. Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling, og fagudvalget finder, at behandlingen for nogle kan være vedvarende, se afsnit 6 vedr. behandlingsvarighed [10].

3.3 Nuværende behandling

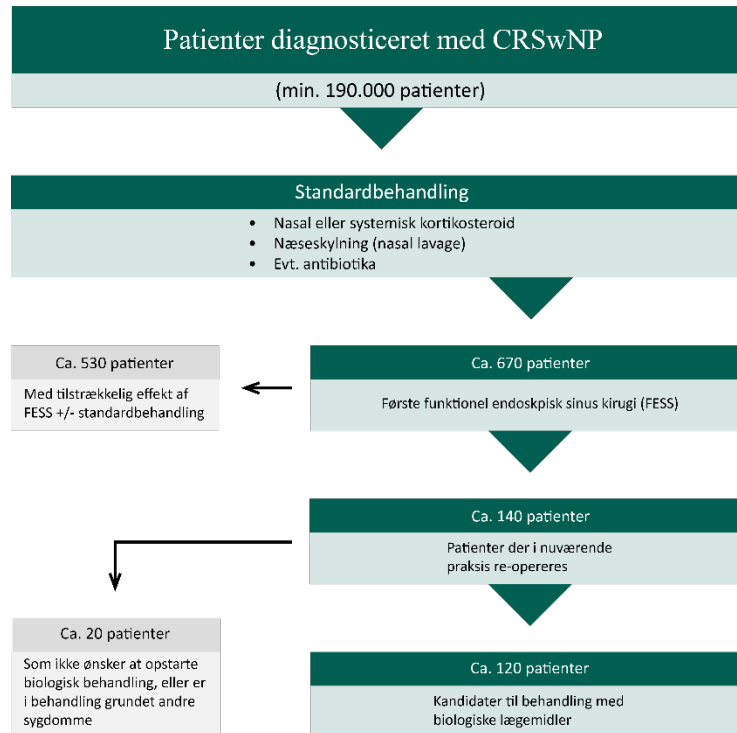
Behandling af CRSwNP er symptomlindrende, da helbredelse oftest ikke er muligt. Formålet med behandlingen er at reducere mængden af symptomer og sværhedsgraden heraf. Der foreligger god evidens for behandling med kortikosteroider, både lokalt i næsen og systemisk [4]. I betragtning af at CRSwNP er en kronisk tilstand, bør de kortvarige fordele ved systemisk kortikosteroidbehandling dog afbalanceres mod de velkendte langsigtede bivirkninger. Derudover har næseskylning (nasal lavage) ofte en symptomlindrende effekt [4].

Patienter, som ikke responderer på ovennævnte medicinske behandling eller hurtigt oplever tilbagefald i sygdommen, får tilbudt operation, hvor næsepolypperne fjernes, og bihulerne åbnes (funktionel endoskopisk sinus kirurgi, FESS) [1,4]. Der er tale om et målrettet og velafgrænset indgreb (anatomisk tæt på øjne og hjerne) med lille risiko for komplikationer, hvor risikoen dog øges ved gentagne re-operationer. Formålet med operationen er at fjerne næsepolypperne, så luftpassage og lugtesans genoprettes, og ventilation og drænage fra bihulerne sikres. Dertil øger indgrebet ofte effekten af efterfølgende lokalbehandling med kortikosteroider og næseskylning [1]. Klinisk erfaring viser, at det efter den første FESS operation kan være nødvendigt for en mindre gruppe patienter at modtage behandling for refraktær sygdom. Dette består i dansk klinisk praksis af re-operation og/eller systemisk kortikosteroid. Dette kan blive nødvendigt, selv når den første FESS er udført hensigtsmæssigt¹. Et studie med dataudtræk fra Landspatientregistret fra perioden 2012-2018 viser, at ca. 670 patienter årligt i Danmark får foretaget FESS for første gang på grund af CRSwNP [15], se bilag 3 og figur 1.

¹ Dvs. ved fuld bedøvelse med fjernelse af næsepolypper i begge sider af næsen, med nedtagning af sibensceller og åbning til kæbehulerne.



Figur 1



Behandling af svær CRSwNP

Dupilumab har, som beskrevet i afsnit 3.2, indikation til behandling af patienter med svær CRSwNP, for hvem behandling med systemisk kortikosteroid og/eller operation ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol. Der foreligger dog international konsensus (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS2020)) for at opstille yderligere indikationer for biologisk behandling. Fagudvalget tager udgangspunkt i disse for at definere, hvilke patienter der er mulige kandidater til dupilumab.

Kriterierne er, at patienterne skal have bilaterale polypper og have fået mindst én FESS-operation herfor (eller ikke kunne tåle dette). Fagudvalget vurderer desuden, at der skal være tegn på, at patientens sygdom involverer type 2-inflammation². Dette kan undersøges ved én af tre forskellige undersøgelser, som det fremgår af EPOS2020. Der er ikke et tidsmæssigt kriterie fra den første operation til opstart af biologisk behandling. Foruden ovenstående kriterier skal patienterne desuden opfylde to af nedenstående kriterier³:

- Behov for systemisk kortikosteroidbehandling (mindst 2 behandlinger pr. år eller lavdosis behandling i over 3 måneder)⁴
- Væsentligt forringet livskvalitet (SNOT-22 score ≥ 40)

² I EPOS2020 indgår dette i nedenstående kriterier, hvoraf patienten skal opfylde 3 af disse. Fagudvalget henviser til EPOS2020 for hvilke typer undersøgelser.

³ Kriterierne er nærmere defineret i EPOS2020 [1].

⁴ eller at systemisk kortikosteroidbehandling er kontraindiceret.



- Væsentligt forringet lugtesans (score afhænger af, hvilken type test der er benyttet). Fagudvalget anbefaler, at der benyttes Sniffin Sticks- Evaluation Identification Test 16, hvor væsentligt forringet lugtesans er defineret som en score på 0-8 ud af en maksimal score på 16).
- Diagnosticeret med astma (som kræver inhalationssteroid).

Der vil være enkelte patienter, som baseret på en klinisk vurdering, kan tages i betragtning til behandling med dupilumab, selvom patienten ikke opfylder to af ovenstående krav. F.eks. mener fagudvalget, at patienter med alvorlig bihulesygdom med risiko for synspåvirkning og spredning til cerebrum har så svær CRSwNP, at patienten vil have gavn af biologisk behandling.

Medicinerådet er opmærksom på, at patientpopulationen baseret på ovenstående tilgang, indskrænkes ift. dupilumabs EMA-indikation, men finder ikke dette problematisk, da ansøger selv har foreslået en lignende indskrænkning af populationen.

Patientantal

Baseret på danske data førstegangsopereres ca. 670 patienter for CRSwNP om året. Over en årrække vil disse patienter have en 18 % risiko for re-operation [15], hvormed patienterne kan være kandidater til behandling med dupilumab.

Således vil ca. 120-140 patienter blive re-opereret om året. Dette tal er et akkumuleret antal patienter, hvor tid fra første operation kan være fra 3 måneder-7 år (mediantiden fra den første operation til re-operation i Danmark er ca. 22 måneder).

Fagudvalget gør opmærksom på, at der på nuværende tidspunkt er 120 patienter, som opfylder de opstillede krav til behandling med dupilumab, og derudover vil der tilkomme ca. 120 patienter om året, der opfylder kriterierne. Således forventer fagudvalget, at 240 patienter er kandidater til dupilumab i det første år efter en evt. anbefaling og 120 patienter om året derefter.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende Dupilumab til behandling af CRSwNP beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på en direkte sammenligning, der indgår i den artikel, der er angivet i protokollen. Artiklen, Bachert C et al [16], rapporterer resultater fra to kliniske studier, LIBERTY NP SINUS-24 og LIBERTY NP SINUS-52. Medicinrådet vil hovedsageligt benytte effektestimater fra LIBERTY NP SINUS-52 (herefter SINUS-52) til at besvare det kliniske spørgsmål, men da effektestimater fra LIBERTY NP SINUS-24 (herefter SINUS-24) benyttes til en samlet analyse af antallet af patienter der får behov for systemisk kortikosteroid og/eller FESS operation, som bruges i gennemgangen af *andre relevante overvejelser*, gennemgås begge studier.

De to studier har overvejende samme formål, effektmål og inklusions/ eksklusionskriterier, men med enkelte forskelle, såsom forskellig behandlingstid samt at forsøgene er udført i forskellige lande. Derfor vil Medicinrådet nedenfor beskrive SINUS-24 i detaljer, og derefter fremhæve relevante forskelle vedr. SINUS-52.

Sinus-24 er et randomiseret, blindet fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af dupilumab i kombination med standardbehandling (intranasal kortikosteroid to gange dagligt) sammenlignet med placebo i kombination med standardbehandling til behandling af patienter med svær CRSwNP, som ikke har opnået tilstrækkelig effekt af intranasal kortikosteroidbehandling. Patienterne havde desuden modtaget systemisk kortikosteroidbehandling indenfor de seneste to år eller en FESS-operation. Patienterne var randomiseret 1:1 til dupilumab i kombination med standardbehandling (300 mg hver anden uge, 24 uger i alt) (n=142) eller placebo i kombination med standardbehandling (hver anden uge, 24 uger i alt) (n=133). Ved manglende effekt eller ukontrolleret sygdom kunne patienterne (i begge arme) modtage systemisk kortikosteroidbehandling eller en FESS-operation. Randomiseringen var stratificeret efter, om patienten led af astma eller NSAID/acetilcystein intolerans (aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)), antal FESS-operationer samt landet, hvor patienten indgik i studiet. Studiets primære effektmål var ændring i NPS score ved 24 uger sammenlignet med NPS ved studiets start, nasal congestion eller obstruction og sinus Lund-Mackay CT score (kun i Japan). Sekundære effektmål af relevans er livskvalitet målt ved SNOT-22 samt bivirkninger. Bivirkninger blev analyseret ved en samlet analyse af SINUS-24 og SINUS-52.

Sinus-52. I dette studie blev patienterne randomiseret 1:1:1 til dupilumab i kombination med standardbehandling (300 mg hver anden uge, 52 uger i alt) (n=150), til dupilumab i kombination med standardbehandling (300 mg hver anden uge i 24 uger, derefter hver fjerde uge i yderligere 28 uger) (n=145) eller placebo i kombination med



standardbehandling (hver anden uge, 52 uger i alt) (n=153). Således var behandlingens længde længere end i SINUS-24.

Tabel 1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Dupilumab dosis samt behandlingslængde	Opfølgningstid
Bachert et al [16]	SINUS-24	NCT02912468	Dupilumab 300 mg, hver anden uge, 24 uger	24 uger + 24 uger (behandlingen ophørte dog efter 24. uger)
	SINUS-52	NCT02898454	<u>Dupilumab arm A:</u> Dupilumab 300 mg, hver anden uge, 52 uger <u>Dupilumab arm B:</u> Dupilumab 300 mg, hver anden uge i 24 uger, efterfulgt af hver fjerde uge i 28 uger	52 uger

Af nedenstående tabel fremgår baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmene i de to studier, der er relevante for besvarelsen af det kliniske spørgsmål.



Tabel 2. Baselinekarakteristika, SINUS-24 & SINUS-52

	SINUS-24		SINUS-52	
	Placebo i kombination med standard-behandling (n=133)	Dupilumab i kombination med standard-behandling (n=143)	Placebo i kombination med standard-behandling (n=153)	Dupilumab i kombination med standard-behandling (Arm A, n=150)
Alder	50 (41–60)	52 (39–61)	53 (44–61)	51 (42–61)
Køn				
Mænd	70 (53 %)	88 (62 %)	95 (62 %)	97 (65 %)
Kvinder	63 (47 %)	55 (38%)	58 (38 %)	53 (3 %)
Body mass index (kg/m ²)	28,36 (5,76)	27,49 (5,11)	27,91 (5,50)	27,96 (5,53)
Varighed af CRS (år)	10,77 (8,57)	11,42 (9,69)	10,88 (9,40)	11,28 (10,38)
Nasal polyp				
≥1 tidligere FESS operation(er)	99 (74 %)	99 (69 %)	88 (58%)	88 (59 %)
≥3 tidligere FESS operationer	29 (22 %)	33 (23 %)	18 (12 %)	22 (15 %)
Tid siden seneste operation (år)	5,54 (5,07)	5,93 (5,57)	8,77 (7,15)	7,54 (7,02)
Systemisk kortikosteroid (indenfor de seneste 2 år)	87 (65 %)	92 (64 %)	122 (80%)	121 (81 %)
Bilateral NPS score* (scale 0–8)	5,86 (1,31)	5,64 (1,23)	5,96 (1,21)	6,07 (1,22)
SNOT-22 total score* (scale 0–110)	50,87 (20,22)	48,00 (20,16)	53,48 (21,85)	50,16 (19,72)
UPSIT score	14,44 (8,31)	14,68 (8,66)	13,78 (8,31)	13,46 (8,20)
Rhinosinuitis disease severity* (visual analogue scale 0–10 cm)	7,96 (2,06)	7,42 (2,01)	7,98 (2,22)	8,24 (1,77)
Tidligere diagnoser som involverer type 2 inflammation (inkl. Astma og NSAID/acetylcystein intolerans)	99 (74 %)	109 (76 %)	127 (83 %)	122 (81 %)
Astma	79 (59 %)	82 (57 %)	91 (59 %)	85 (57 %)
NSAID/acetylcystein intolerans	38 (29 %)	46 (32 %)	44 (29 %)	35 (23 %)

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika i SINUS-24 og SINUS-52 studiet er velbalanceret. Fagudvalget vurderer med basis i klinisk erfaring og tilgængelig evidens, at karakteristika som alder, kønsfordeling samt antallet af patienter med astma er tilsvarende for den danske population, der menes at komme i betragtning til biologisk behandling. Patienter med svær CRSwNP er en heterogen gruppe, hvor der kan forventes en forholdsvis stor spredning i baselinekarakteristika såsom NPS score, livskvalitet og lugtesans. I klinisk praksis vægter patientrapporterede mål, såsom livskvalitet, på linje med kliniske målinger, såsom NPS-score. I dansk klinisk praksis (og i EPOS 2020) er NPS-



scorer ikke så fremtrædende et mål som i det kliniske studie, og derfor er det svært at vurdere, om patienterne i studiet adskiller sig væsentligt fra den danske patientpopulation. Baseret på klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at NPS-scoren ved baseline overordnet svarer til, at patienterne i SINUS-studierne har svær CRSwNP. I dansk klinisk praksis er SNOT-22 score ≥ 40 velforeneligt med patienter med svær sygdom. Det vurderes derfor, at der er større variation i SNOT-22 score i SINUS-studierne end i dansk klinisk praksis, dvs. der er inkluderet patienter med en lavere SNOT-22 score og dermed mildere CRSwNP. I dansk klinisk praksis benyttes desuden en anden test til at vurdere patienternes lugtesans, end den test der benyttes i studiet (UPSIT), men fagudvalget vurderer, at baselinescore for UPSIT svarer til, at patienterne har svær sygdom.

Der er inkluderet flere patienter i studiet, som ikke har fået foretaget en FESS operation, end det vil være tilfældet i dansk klinisk praksis. Næsten alle patienter i dansk klinisk praksis (som kan tages i betragtning til behandling med dupilumab) vil være tidligere opereret, på nær de få der ikke tåler operation. Desuden vil tiden fra seneste operation være noget kortere i Danmark end i studiet, da mediantiden fra den første operation til re-operation i Danmark er ca. 22 måneder [15].

Ovennævnte forskelle imellem studiepopulationen og den danske patientpopulation ift. livskvalitet og antal patienter, der har modtaget FESS operation, kan have en betydning for, om dupilumabs effekt kan forventes at være tilsvarende i en dansk klinisk kontekst. Der er inkluderet flere patienter med mildere CRSwNP, som man i dansk klinisk praksis ikke ville sætte i behandling med dupilumab. Da dupilumab er det første biologiske lægemiddel godkendt til patienter med CRSwNP, kan fagudvalget ikke vurdere, om patienter med svær sygdom vil have større effekt af dupilumab end patienter med mildere sygdom. Grundet den heterogene patientpopulation og forskelle i hvordan effektmålene opgøres i Danmark, sammenlignet med studiet (og internationalt), kan fagudvalget ikke estimere, om effekten af dupilumab kan forventes at være mindre eller større for den danske patientpopulation end i de kliniske studier, eller hvor udtalt en sådan forskel vil være.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Der foreligger to direkte sammenligninger mellem placebo (dvs. standardbehandling) og dupilumab i kombination med standardbehandling, fra hhv. SINUS-24 og SINUS-52. Der er dog forskellige behandlingstider i de to studier, hhv. 24 og 52 uger for SINUS-24 og SINUS-52. Desuden viser resultater fra SINUS-24, at virkningen af dupilumab aftager, når behandling med dupilumab ophører (se afsnit 6), hvilket betyder, at effektestimater fra de to studier ikke kan kombineres til én samlet analyse.

Da Medicinrådet i protokollen har specificeret, at de ønsker at benytte data med længst mulig opfølgningstid [17], har ansøger derfor baseret den komparative analyse på den direkte sammenligning i SINUS-52.



Til den kvalitative gennemgang af bivirkninger (og enkelte diskussionspunkter under andre overvejelser) har ansøger desuden leveret én samlet analyse baseret på data fra de første 24 uger af SINUS-24 samt SINUS-52 – hvilket bidrager med sikkerhedsdata for en større population. Ansøger har i forbindelse med ansøgningen til Medicinrådet foretaget en post-hoc analyse af bivirkninger, da der i studiet kun var rapporteret uønskede hændelser. Da Medicinrådet i protokollen har bedt om bivirkningsdata, accepterer Medicinrådet denne post-hoc analyse, men vil supplere med perspektivering af uønskede hændelser for at minimere risikoen for bias.

Medicinrådet accepterer ansøgers analyser, hvor den komparative sammenligning baseres på SINUS-52. Medicinrådet vil dog supplere gennemgangen af effektmålet bivirkninger med den samlede analyse, baseret på data fra SINUS-24 og SINUS-52 samt inddrage information fra produktresuméet, hvori der indgår sikkerhedsdata fra patienter med astma og atopisk eksem.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Da der er forskellige behandlingslængder i de to studier, benyttes der primært effektestimater fra SINUS-52, men Medicinrådet vurderer, at data fra SINUS-24 overordnet viser de samme effekter som SINUS-52. Da der foreligger to studier, SINUS-24 og SINUS-52, hvoraf det ene bruges som supplerende information, nedgraderes der *ikke* for inconsistency, selvom vurderingen primært baserer sig på det ene studie. Der er nedgraderet for indirectness på effektmålene livskvalitet og sygdomsbyrde – dette skyldes, at der er forskelle i baselinekarakteristika, samt hvordan NPS benyttes i definitionen af sværhedsgraden af CRSwNP, som medfører nogen usikkerhed om effektestimaterne.

Evidensens kvalitet er moderat, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere bivirkninger (alle grader) (MKRF: 10 %)	Kritisk	2,16 %-point (-7,39;11,71)	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,10 (0,73;1,66)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Gennemgang af bivirkningsprofil		NA	NA	NA	NA	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline bedømt ved SNOT-22 – <i>samlet score</i> (MKRF: 12 point)	Vigtig	-20,96 (-25,03; -16,89)	Merværdi af ukendt størrelse	NA	Kan ikke kategoriseres	Merværdi af ukendt størrelse
Sygdomsbyrde	Gennemsnitlig ændring fra baseline bedømt ved nasal polyp score (NPS) (1 point ⁵)	Vigtig	-2,40 (-2,77; -2,02)	Merværdi af ukendt størrelse	NA	Kan ikke kategoriseres	Merværdi af ukendt størrelse
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Merværdi af ukendt størrelse					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

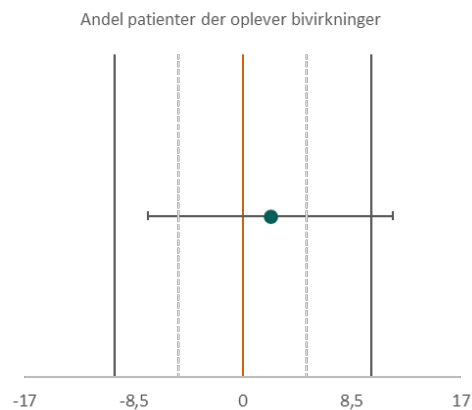
⁵ Hvis bedring ses unilateralt, må der ikke være forværring kontralateralt
CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko



Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance.

I SINUS-52 oplevede 24,2 % af patienterne, behandlet med dupilumab (hver anden uge), en eller flere bivirkninger, mens dette var tilfældet for 22,0 % af patienterne, som modtog standardbehandling.



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel andelen af patienter der oplever bivirkninger (alle grader). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (10 %-point). Konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel), mens den nedre grænse af konfidensintervallet ligger tættere på en positiv klinisk relevant forskel. Derfor kan den foreløbige værdi af dupilumab vedr. den absolutte effektforskel for bivirkninger ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (RR 1,10 (0,73;1,66)), som fremgår af tabel 3, har dupilumab foreløbig en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. andelen af patienter, der oplever bivirkninger.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Medicinrådet har også ønsket en gennemgang af dupilumabs og komparators bivirkningsprofiler for at vurdere, hvilke bivirkninger der er forbundet med behandlingen, i hvilket omfang de er til gene for patienterne, og hvorvidt de er reversible. Dertil har Medicinrådet ønsket en opgørelse over langtidsbivirkninger, da der ved brug af dupilumab til patienter med atopisk dermatitis er observeret en høj forekomst af øjenbetændelse (conjunktivitis).



De hyppigste uønskede hændelser rapporteret ved behandling med dupilumab er forløbelse, hovedpine og næseblod. De hyppigste bivirkninger rapporteret ved behandling med dupilumab er injektionsrelaterede [18].

Øjenbetændelse forekommer også hyppigere ved behandling med dupilumab af patienter med CRSwNP– hhv. 7 patienter i dupilumab-gruppen og én patient i standardbehandling-armen i den samlede analyse af SINUS-24 og SINUS-52 ved 24 ugers opfølgningstid. Ansøger har indleveret en fortrolig analyse af bivirkninger. Fagudvalget har gennemgået denne analyse og finder, at den bakker op om gennemgangen af uønskede hændelser.

Fagudvalget har ligeledes vurderet opgørelsen af uønskede hændelser baseret på SINUS-52 studiet. Denne viser, at 83 % af patienterne behandlet med dupilumab (hver anden uge) oplevede en eller flere uønskede hændelser, mens dette var tilfældet for 91,0 % af patienterne, som modtog standardbehandling i løbet af de 52 ugers opfølgningstid. Af disse var 5% og 10 % alvorlige uønskede hændelser, i hhv. dupilumab og standardbehandling-armene. Fagudvalget finder det usandsynligt, at der skulle være færre uønskede hændelser forbundet med en aktiv behandling sammenlignet med standardbehandling. Fagudvalget gør opmærksom på, at der i studiet blev givet behandling ved refraktær sygdom (dvs. systemisk kortikosteroid og/eller FESS operation) men med forskellig hyppighed i de enkelte arme. Dette kan bidrage til flere uønskede hændelser for patienter, der modtog standardbehandling, end for patienter der modtog dupilumab. 10 % af patienterne der modtog dupilumab, sammenlignet med 34 % af patienterne som modtog standardbehandling, modtog i løbet af studierne systemisk kortikosteroid. 1 % af patienterne der modtog dupilumab og 8 % af patienterne der modtog standardbehandling fik en FESS operation i løbet af studierne, se afsnit 6. Fagudvalget vurderer, at disse typer af behandlinger er forbundet med væsentlig flere gener for patienterne end behandling med dupilumab.

Konklusion vedr. effektmålet bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at dupilumab aggregeret har en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. bivirkninger, da både den absolutte og relative effektforskel ikke kan kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at der ikke er noget, der tyder på, at der er en højere forekomst af bivirkninger ved behandling med dupilumab sammenlignet med standardbehandling. De bivirkninger, der rapporteres i de kliniske studier, er typisk forbundet med injektionen af lægemidlet eller er milde. Øjenbetændelse, som tidligere er rapporteret som en hyppig bivirkning ved behandling med dupilumab, forekommer også hyppigere for patienter med CRSwNP behandlet med dupilumab. Der er dog tale om meget få procent af patienterne, og langt størstedelen af disse tilfælde kan behandles uden komplikationer.

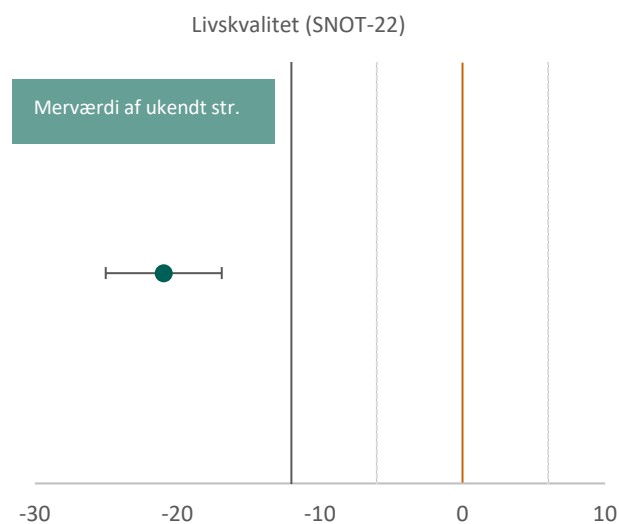
Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da CRSwNP er en kronisk sygdom med stor påvirkning af patienternes livskvalitet og arbejdsevne.



SNOT-22 er et spørgeskema med 22 punkter, der dækker generelle og specifikke problemstillinger for patienter med sinonasale symptomer. Patienten graderer problemer associeret med CRS fra 0 til 5 – hvor 5 indikerer det værst tænkelige problem. Herved opnås point fra 0 til 110, hvor mild, moderat eller svær sygdom er indikeret med henholdsvis SNOT-22 score på 8-20; 20-50 og > 50 [19]. Således vil et fald i total SNOT-22 score indikere en forbedring af patienternes livskvalitet. Der er ikke fastsat en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, men jf. EPOS2020 er en forskel på 12 point foreslået for patienter, der er i medicinsk behandling [1]. Derfor er den mindste klinisk relevante forskel en gennemsnitlig forskel på 12 point mellem grupperne.

Den gennemsnitlige ændring fra baseline i SNOT-22 livskvalitet score i dupilumab-armen efter 52. ugers behandling var -29,8, mens den for patienter, som modtog standardbehandling, var -8,9. Dette medfører en absolutteffekt forskel på -20,9 (-25,0;-16,9) imellem dupilumab og standardbehandling-armen, hvilket indikerer, at behandling med dupilumab forbedrer patienternes livskvalitet.



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effekt forskel afspejler, ud fra den definerede MKRF på 12 point, en klinisk relevant effekt forskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af dupilumab en merværdi af ukendt størrelse vedr. livskvalitet.

Den relative effekt forskel kan ikke beregnes for effektmålet livskvalitet og kan derfor ikke kategoriseres.

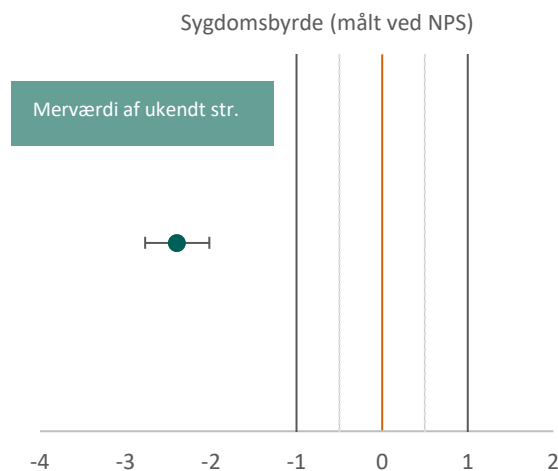


Fagudvalget vurderer, at dupilumab aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. livskvalitet, svarende til kategoriseringen af den absolutte effektforskel. Den relative effektforskel kan ikke beregnes for effektmålet livskvalitet og er derfor ikke vægtet i fagudvalgets samlede vurdering af effektmålet.

Sygdomsbyrde

Som beskrevet i protokollen er effektmålet sygdomsbyrde (opgjort ved bilateral endoskopisk nasal polyp score (NPS)) vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da sværhedsgraden af nasale polypper er centralt for symptomerne ved CRSwNP. Ved NPS scores henholdsvis højre og venstre næse og bihule fra 0 til 4 point (hvor 0 point er fravær af polypper, og 4 point er store polypper med komplet obstruktion af luftpassage). Herved fås en samlet højre-venstre-score fra 0 til 8 point. Således vil et fald i total score indikere en forbedring af patienternes sygdomsbyrde. Der er ikke fastsat en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, men fagudvalget anser en gennemsnitlig forskel på 1 point mellem grupperne som den mindste kliniske relevante forskel.

Den gennemsnitlige ændring i NPS score fra baseline i dupilumab-armen efter 52. ugers behandling var -2,2, mens den for patienter som modtog standardbehandling var 0,2. Dette medfører en absolut effektforskel på -2,40 (-2,77;-2,02) imellem dupilumab og standardbehandling -gruppen, hvilket indikerer, at behandling med dupilumab forbedrer patienternes sygdomsbyrde.



Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for effektmålet sygdomsbyrde. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel (MKRF 1 point). Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk



relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af dupilumabs merværdi af ukendt størrelse vedr. sygdomsbyrde.

Den relative effektforskel kan ikke beregnes for effektmålet sygdomsbyrde, og kan derfor ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab aggregeret har en værdi af ukendt størrelse vedr. sygdomsbyrde, svarende til kategoriseringen af den absolutte effektforskel. Den relative effektforskel kan ikke beregnes for effektmålet sygdomsbyrde og er derfor ikke vægtet i fagudvalgets samlede vurdering af effektmålet.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at dupilumab i kombination med standardbehandling, til patienter med svær CRSwNP giver en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med standardbehandling alene.

Samlet set vurderer fagudvalget, at dupilumab i kombination med standardbehandling er et bedre behandlingsalternativ end standardbehandling alene, fordi dupilumab reducerer patienternes sygdomsbyrde og forbedrer patienternes livskvalitet uden at medføre væsentlige bivirkninger. Fagudvalget finder det væsentligt, at der er overensstemmelse mellem effektestimerterne for de to effektmål sygdomsbyrde og livskvalitet. Dertil finder fagudvalget det væsentligt, at behandling med dupilumab i studiet reducerer, hvor mange patienter som modtager behandling for refraktær sygdom (dvs. systemisk kortikosteroid og/eller FESS operation). Kortikosteroid og FESS operation er forbundet med væsentlig flere gener for patienterne end de uønskede hændelser, som er hyppigst ved behandling med dupilumab. Fagudvalget understreger, at der er tale om en patientgruppe, som er svært påvirket af deres sygdom i deres hverdag, og som på nuværende tidspunkt ikke har andre virksomme behandlinger. Det er derfor af stor betydning at kunne tilbyde patienterne en effektiv behandlingsmulighed.

6. Andre overvejelser

Øvrige behandlingslinjer

Medicinrådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Hvis dupilumab har effekt forventes det, at flertallet af de patienter som sættes i behandling med dupilumab, vil modtage vedvarende behandling, og dermed ikke er kandidater til den nuværende behandling for refraktær sygdom (systemisk kortikosteroidbehandling eller FESS operation). Af det kliniske studie fremgår det, at der er færre af de patienter, som modtager dupilumab, som modtager systemisk kortikosteroidbehandling eller FESS operation. Af patienter der modtager



standardbehandling alene har ca. 34 % og 8 % af patienterne behov for hhv. systemisk kortikosteroidbehandling eller FESS operation. Derimod, er det ca. 10 % og 1 % af de patienter, der modtager dupilumab, der har behov for hhv. systemisk kortikosteroidbehandling eller FESS operation.

Der er færre patienter i standardbehandling-gruppen, som modtager yderligere behandling end forventet i dansk klinisk praksis. I Danmark har patienter, som er kandidater til dupilumab, været igennem første FESS operation og har stadig ukontrolleret sygdom, hvorfor de vil derfor være kandidater til yderligere behandling for refraktær sygdom. Der vil dog være patienter, som ikke kan tåle yderligere systemisk kortikosteroidbehandling og ikke ønsker yderligere operationer, hvorfor det ikke kan forventes, at alle patienter i standardbehandling-armen vil modtage yderligere behandling. Fagudvalget vurderer, at dette kan hænge sammen med, at der er inkluderet flere patienter med mild sygdom i studiet, som beskrevet i afsnit 5.1.1.

Dosisreduktion

Medicinerådet har i protokollen bedt om en redegørelse af, hvilken betydning det har for effekten af behandlingen, at dupilumab-dosis reduceres fra at blive givet hver 2. uge til hver 4. uge.

Det fremgår af SINUS-52, at der er en mindre forskel i NPS score mellem patienter, som modtager dupilumab hver 4. uge sammenlignet med patienter, som modtager dupilumab hver 2. uge, men denne forskel er mindre end MKRF. Tilsvarende ses for andre endepunkter i det kliniske studie. Baseret på dette, forventer fagudvalget, at der vil blive udarbejdet protokoller for at undersøge, om og hvordan behandlingshyppigheden kan reduceres for de patienter, som opnår god effekt af dupilumab doseret hver 2. uge. Medicinerådet er opmærksom på, at dupilumab har fået EMA indikation til et behandlingsregime hver 2. uge, hvorfor behandling hver 4. uge er *off-label*.

Behandlingsvarighed

EMAs produktresumé anbefaler, at effekten af dupilumab vurderes efter 24 uger, og behandling ophører i mangel af tilstrækkelig effekt [10]. Medicinerådet har i protokollen bedt om en redegørelse af forventet behandlingsvarighed af dupilumab, og hvilken risiko der er for rebound-effekt ved seponering af behandlingen. Det fremgår af data fra SINUS-24, at effekten af dupilumab på NPS og livskvalitet gradvist aftager efter behandlingsophør, men dog ikke er tilbage til baseline-niveauet efter 24 ugers opfølgning. Det er derfor forventeligt, at behandling med dupilumab til patienter med CRSwNP er vedvarende for flertallet af patienterne. Fagudvalget vurderer, at ca. 10 % af patienterne i dansk klinisk praksis vil ophøre behandling. Derudover er der i studiet ca. 10 % af patienterne, som på trods af behandling med dupilumab, har behov for systemisk kortikosteroid og/eller FESS operation. Disse patienter har ikke opnået effekt af dupilumab, hvorfor behandling af disse patienter vil ophøre. Dermed forventer fagudvalget, at ca. 80 % af patienterne kan forventes at modtage dupilumab ét år efter



opstart af behandling. For halvdelen af disse, dvs. 40 % af patienterne, vil fagudvalget forvente, at der forsøges reduktion af behandlingshyppigheden. For de øvrige patienter fortsættes behandling med en hyppighed hver 2. uge indtil manglende effekt.

Antal af patienter

Medicinerådet har i protokollen ønsket, at ansøger indsender et estimat på, hvor mange nuværende patienter der p.t. ville kandidere til behandling med dupilumab med udgangspunkt i den patientpopulation, der er defineret i [protokollen](#). Sanofi har ikke leveret et andet estimat end det, som fagudvalget har specificeret i protokollen.

Øvrige lægemidler til indikationen

Fagudvalget gør opmærksom på, at der er behandlingsmuligheder med lignende virkningsmekanismer på vej til patienter med svær CRSwNP. Mepolizumab er godkendt af EMA i november 2021 og er under vurdering af Medicinerådet. Desuden er omalizumab i proces hos EMA.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. Referencer

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Epos 2020. *Off J Eur Int Rhinol Soc Confed Eur ORL-HNS*. 2020;Suppl 29:1–464.
2. Lange B et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):474–80.
3. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* [internet]. 2005;60(2):233–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647046>
4. Dansk Selskab for Otolaryngologi H og H. Kronisk rhinosinuitis med og uden nasal polypose. 2015.
5. Frendø M, Håkansson K, Schwer S, Rix I, Ravn AT, Backer V, et al. Asthma in Ear, Nose, and Throat Primary Care Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):e67–71.
6. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: Paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy* [internet]. 2018;8(1):4–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0219-6>
7. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49(4):7.
8. DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(2):134–9.
9. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14.
10. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Dupilumab. 2017;1–22. Tilgængelig fra: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige. 2020.
12. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab som standardbehandling til moderat til svær atopisk eksem. 2018;2–3. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0_adlegacy.pdf
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab til svær atopisk eksem hos børn (6-11 år).
14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab som mulig standardbehandling til svær astma. 2020;2–3. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0_adlegacy.pdf



15. Patrick R.G. Eriksen, Kathrine K. Jakobsen, Kasper Aanæs, Vibeke Backer C von B. The potential role of biological treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a nationwide cohort study. *Rhinology*. 2021;2–7.
16. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* [internet]. 2019;394(10209):1638–50. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1)
17. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende dupilumab til behandling af kronisk rhinosinuitis med næsepolypper. :1–19.
18. European Medicines Agency (EMA). Dupixent-H-C-4390-II-0017: EPAR - Assessment report - Variation. 2019;31(September). Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf
19. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* [internet]. 2016;54(2):129–33. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017484>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske lidelser i næse og bihuler

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Christian von Buchwald <i>Professor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- og Halskirurgi
Medlemmer	Udpeget af
Margaret Malgorzata Jensen <i>Afdelingslæge (barsel indtil dec. 2022)</i>	Region Nordjylland
Mads Vrelits Filtenborg (vikar for Margaret Malgorzata Jensen) <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Kristian Bruun Petersen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Anette Drøhse Kjeldsen <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Migle Skumaniene <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Hovedstaden
Zandra Nymand Ennis <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Camilla Sofie Jørgensen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Johannes Martin Schmid <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Allergologi
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Lungemedicinsk selskab
Christiane Holbæk Haase <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab



Sammensætning af fagudvalg

Gitte Hanstad <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Betina Hjorth <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Sebastian Lund Karlsson <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
---	--------------------

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	23. februar 2022	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Table 3. Vurdering af risiko for bias Bachert et al, 2019, SINUS-24 og SINUS-52

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering er foregået blindet og grupperne er velbalanceret ift. baselinekarakteristika som kunne påvirke effektestimater.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Patienter og investigatorer var blindet.
Manglende data for effektmål	Forbehold	Valg af forskellig imputations-metode afhængig af årsag til manglende data. Således analyseres data for patienter med rescue treatment med "worst observation carried forward" mens data manglende af andre grunde analyseres af "multiple imputation". Da der er forskel mellem armene ift. hyppighed af "rescue" behandling, betyder det en forskellig vægtning af de forskellige imputations-metoder.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Analysemetoden var passende for alle effektmål.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De endelige analyser var i overensstemmelse med analyse-planen.
Overordnet risiko for bias	Lav	



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – dupilumab sammenlignet med placebo til behandling af svær CRSwNP

Tabel 4. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Dupilumab	Standardbehandling	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Bivirkninger, 52 uger												
1	randomised trials	not serious	not serious ^a	not serious	serious ^b	none	36/149 (24.2%)	33/150 (22.0%)	RR 1.098 (0.730 to 1.660)		⊕⊕⊕○ Moderate	KRITISK
Livskvalitet, 52 uger												
1	randomised trials	not serious	not serious ^a	serious ^c	not serious	none	150	153			⊕⊕⊕○ Moderate	VIGTIG
Sygdomsbyrde, 52 uger												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^c	not serious	none	150	153			⊕⊕⊕○ Moderate	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens MODERAT

b. KI meget bredt og indeholder både positive og negative værdier

c. Der er flere forskelle imellem studiepopulationerne samt den danske patientpopulation som medfører nogen indirectness ift. overførbareheden af data



Bilag 3: Antal patienter pr. år der får deres første operation for CRSwNP

År	Patienter opereret for CRSwNP
2012	560
2013	608
2014	975
2015	725
2016	736
2017	685
2018	658
Total	4667