

Medicinrådets anbefaling
vedr. mepolizumab til
behandling af svær kronisk
rhinosinuitis med
næsepolypper
(CRS_wNP)

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 31.08.2022

Dokumentnummer 150912

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma GSK A/S

Lægemiddel Mepolizumab (Nucula®)

Indikation Nucala er indiceret som tillægsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling af svær CRSwNP hos voksne, for hvem behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol.

ATC-nummer R03DX09

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 11. juni 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 14. marts 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 24. juni 2022

Rådets anbefaling 31. august 2022

Sagsbehandlingstid 170 dage.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende inflammatoriske lidelser i næse og bihuler.



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler mepolizumab som tillægsbehandling til patienter med svær kronisk bihulebetændelse (rhinosinuitis) med næsepolypper. Anbefalingen gælder de patienter, som ikke har opnået tilstrækkelig effekt af funktionel endoskopisk sinuskirurgi og/eller behandling med systemisk kortikosteroid. Operationen skal være foretaget indenfor de seneste tre år.

Behandlingen reducerer sværhedsgraden af patienternes sygdom ved at mindske antallet, omfanget og/eller størrelsen af patienternes polypper og forbedrer patienternes livskvalitet uden at medføre væsentlige bivirkninger, sammenlignet med nasal steroid evt. i tillæg med funktionel endoskopisk sinuskirurgi og/eller systemisk kortikosteroid.

Medicinerådet har juni 2022 anbefalet dupilumab til samme patientgruppe. På baggrund af eksisterende studier vurderer Medicinerådet, at der ikke er væsentlige forskelle på effekt og bivirkninger ved de to behandlinger. Der er dog store usikkerheder ved denne sammenligning, og derfor opfordrer Medicinerådet de behandlende afdelinger til at opsamle data, som kan bidrage til afklaring af spørgsmålet om ligestilling af mepolizumab og dupilumab. Om to-tre år vil Medicinerådet med udgangspunkt i det indsamlede data vurdere, om der er grundlag for at revurdere anbefalingen.

Medicinerådet anbefaler som udgangspunkt regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Medicinerådet har udarbejdet opstarts-, monitorerings- og seponeringskriterier, som kan læses på Medicinerådets hjemmeside.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge mepolizumab i kombination med standardbehandling til patienter med svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP). Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden GSK.

Svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

Kronisk rhinosinuitis (bihulebetændelse) med næsepolypper er en tilstand med kronisk inflammation i næse og bihuler. Symptomer på svær CRSwNP omfatter sekretion fra næsen, vejrtrækningsbesvær, tab af lugtesansen og trykken og smerter omkring pande, næse eller øjne. Patienter med svær CRSwNP har væsentlig nedsat kvalitet af nattesøvn og problemer med at udføre hverdagsaktiviteter såsom motion m.m. Dette betyder, at patienterne oplever nedsat livskvalitet og øget arbejdsfravær grundet deres sygdom.

På nuværende tidspunkt forventes det, at ca. 120 patienter om året er kandidater til behandling med biologiske lægemidler.

Mepolizumab

Mepolizumab er et fuldt humant antistof rettet mod interleukin-5 (IL-5). Mepolizumab binder IL-5, hvormed binding af IL-5 til IL-5-receptoren forhindres. Dermed forhindres aktiveringen af IL-5 receptoren, på trods af forhøjede IL-5 niveauer. IL-5 spiller en central rolle i induktionen af type 2-inflammatorisk respons ved at fremme produktionen samt aktiviteten af eosinofile granulocytter.

Mepolizumab administreres subkutan, og den anbefalede dosis er 100 mg hver 4. uge. Mepolizumab gives så længe, der er effekt, og behandlingen tolereres. Mepolizumab gives i tillæg til standardbehandling, hvilket i dansk klinisk praksis er nasal steroid to gange dagligt samt næseskyllning.

Nuværende behandling i Danmark

Behandling af CRSwNP er symptomlindrende, da helbredelse oftest ikke er muligt. Formålet med behandlingen er at reducere mængden og sværhedsgraden af symptomer. Der foreligger god evidens for behandling med kortikosteroider, både lokalt i næsen og systemisk, om end effekten af systemiske kortikosteroider oftest er midlertidig. Dog skal behandling med systemisk kortikosteroidbehandling begrænses grundet langsigtede bivirkninger. Derudover anvendes næseskyllning, da dette lindrer symptomerne og øger tilgængeligheden af nasal steroid.

Patienter, som ikke har effekt af denne behandling eller hurtigt oplever tilbagefald i sygdommen, får tilbudt operation, hvor næsepolypperne fjernes, og bihulerne åbnes. En betydelig andel af patienter oplever dog fornyet sygdom efter operation, og disse patienter har behov for at modtage behandling for refraktær sygdom. Dette består i dansk klinisk praksis af re-operation og/eller systemisk kortikosteroid.



Effekt og sikkerhed

Vurdering er baseret på en direkte sammenligning fra det randomiserede, dobbeltblinde fase III-studie SYNAPSE, hvori mepolizumab i kombination med standardbehandling sammenlignes med standardbehandling alene. Mepolizumab i kombination med standardbehandling sammenlignes i denne vurdering med standardbehandling alene, som består af nasalsteroid og evt. systemiske kortikosteroider og/eller antibiotikabehandling. I SYNAPSE-studiet kunne patienter, der ikke opnåede effekt af behandlingen, også blive taget i betragtning til en FESS-operation. Studiet forløb over 52 uger. Patienterne i SYNAPSE-studiet er sygere end den gennemsnitlige danske patientpopulation, men det vides ikke på nuværende tidspunkt, om patienter med mere udtalt sygdom har større eller mindre effekt af biologiske lægemidler.

Behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling reducer patienternes nasal polyp score, NPS, sammenlignet med standardbehandling alene (-0,8 points forskel (KI: -1,13; -0,47)) og reducerer dermed patienternes sygdomsbyrde. Dertil forbedrer mepolizumab i kombination med standardbehandling patienternes livskvalitet opgjort ved det sygdomsspecifikke spørgeskema SNOT-22 sammenlignet med standardbehandling alene (-13,7 points forskel (KI: -18,42; -8,98)). Effekten af mepolizumab i kombination med standardbehandling på SNOT-22 er større end effekten på NPS. Der er dog potentielle effektmodificerende variable, som primært påvirker NPS, som ikke har tilsvarende virkning på SNOT-22.

Behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling er forbundet med relativt få samt milde bivirkninger sammenlignet med standardbehandling alene. Dertil reducerer mepolizumab behovet for behandling for refraktær sygdom, hvilket er behandlingsformer, som er mere generende for patienterne end mepolizumab.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse, der sammenligner mepolizumab i kombination med standardbehandling med standardbehandling alene for patienter med svær CRSwNP. Analysen tager udgangspunkt i effekt- og livskvalitetsdata fra ITT-populationen fra SYNAPSE-studiet.

De fleste af de antagelser, som Medicinrådet har lagt til grund for vurderingen, er de samme som i base case-analysen fra virksamheden. De væsentligste ændringer, Medicinrådet har foretaget, er følgende:

Ændring af responsanalyse

Medicinrådet har valgt at benytte en analyse baseret på en responderopgørelse af andelen af patienter, der opnår en forbedring i SNOT-22 $\geq 8,9$ point, fremfor en responderopgørelse baseret på andelen af patienter, der opnår en forbedring i NPS ≥ 1 -point og/eller NOS ≥ 3 -point.

Ændring af datagrundlaget for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet har valgt at benytte data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) konverteret fra SF-36 til SF-6D fremfor data mappet fra SNOT-22 til EQ-5D-3L.



Ekskludering af astma eksacerbationer

Medicinerådet ekskluderer omkostninger samt fald i helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) forbundet med patienternes astma eksacerbationer, da patienter med svær astma, som oplever eksacerbationer, vil modtage behandling for deres astma i andet regi.

Aftagende behandlingsrespons (*waning effect*)

Medicinerådet vurderer, at det er usandsynligt, at alle de patienter, der fortsat har behandlingsrespons (i begge behandlingsarme) i uge 52, vil have vedvarende respons i resten af modellens tidshorizont på 51 år. Derfor foretager Medicinerådet en ekstra hovedanalyse, hvor det antages, at behandlingsresponsen gradvist aftager efter det første års behandling for hver behandlingsarm.

Resultater

Resultaterne fra Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 0-1. Analysen viser, at ibrugtagning af mepolizumab til patienter med svær CRSwNP vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY.

QALY-gevinsten ([redacted] QALY) er drevet af forbedring i patienternes livskvalitet ved behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling fremfor standardbehandlingen alene.

Tabel 0-1. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse ved sammenligning med standardbehandling, diskonterede tal

	Mepolizumab	Standardbehandling	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	1.594.490	40.497	1.553.993
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	19,8	19,8	0
Totale QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: [redacted] Beregnet med SAIP: [redacted]		

Resultat af Medicinerådets hovedanalyse med aftagende behandlingsrespons (*waning effect*)

Resultaterne fra Medicinerådets hovedanalyse med aftagende behandlingsrespons, *waning effects*, er præsenteret i Tabel 0-2. Denne analyse resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY.



Tabel 0-2. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med standardbehandling med *waning effect*, diskonterede tal

	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Standardbehandling	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	1.084.735	58.226	1.026.509
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	■	■	■
Totale leveår	19,8	19,8	0,0
Totale QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	■	
	Beregnet med SAIP:	■	

Estimerne for forbedring i helbredsrelateret livskvalitet med mepolizumab fremfor standardbehandlingen er usikre. Der er i studiet indsamlet livskvalitetsdata ved det generiske livskvalitetsværktøj SF-36 samt det sygdomsspecifikke livskvalitetsværktøj SNOT-22. SF-36 data er konverteret til SF-6D data, således at det kan benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. Livskvalitetsdataene indsamlet med SNOT-22 er mapet til EQ-5D-3L, og kan således også benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. Mappingen mellem SNOT-22 og EQ-5D-3L viser dog kun en moderat korrelation mellem de to værktøjer. Medicinrådet vurderer derfor, at konvertering af SF-36 til SF-6D er bedre til at den helbredsrelaterede livskvalitet end konvertering fra SNOT-22 til EQ-5D-3L, og derfor benyttes helbredsrelateret livskvaliteter, baseret på SF-6D data i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse med helbredsrelateret livskvalitet fra EQ-5D-3L.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af mepolizumab som mulig standardbehandling til patienter med svær CRSwNP vil være ca. ■ mio. DKK i år 5 i SAIP sammenlignet med nuværende standardbehandling, når der tages udgangspunkt i Medicinrådets ekstra hovedscenarie med aftagende behandlingsrespons. Hvis budgetkonsekvenserne i stedet estimeres på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse uden aftagende behandlingsrespons, vil det resultere budgetkonsekvenser på ■ mio. DKK i år 5 i SAIP.

Når analysen udføres med AIP og med aftagende behandlingsrespons, bliver budgetkonsekvenserne ca. 50 mio. DKK i år 5 i AIP, og 54 mio. DKK, når budgetkonsekvenserne estimeres på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse uden *waning effects*.

Estimerne er baseret på et patientoptag på 120 nye patienter årligt i år 5.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Indholdsfortegnelse	7
Begreber og forkortelser	9
1. Baggrund	11
1.1 Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper	11
1.2 Mepolizumab	12
1.3 Nuværende behandling	13
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	15
2.1 Litteratursøgning	15
2.2 Kliniske studier	15
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål	18
2.4 Sammenligning af effekt	24
2.5 Sammenligning af sikkerhed	31
2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3. Sundhedsøkonomisk analyse	34
3.1 Analyseperspektiv	34
3.2 Metode, model og antagelser	34
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	43
3.4 Omkostninger	47
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	51
3.6 Resultater	53
4. Budgetkonsekvenser	65
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel	66
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen	66
5. Diskussion	67
6. Referencer	70
7. Sammensætning af fagudvalg	73
8. Versionslog	75
9. Bilag	76



9.1	Bilag 1. Helbredsrelateret livskvalitetsværdier	76
9.2	Bilag 2 - Operation for CRSwNP	78
9.3	Bilag 3– SNOT-22 domæner ved baseline og 52 uger	79
9.4	Bilag 4 – Risk of bias, SYNAPSE-studiet	80
9.5	Bilag 5 - Sammenligning af dupilumab og mepolizumabs effekt til indikationen, samt budgetkonsekvenser med dupilumab som sammenligningsgrundlag	80
9.6	Bilag 6 – Opstart, monitorering og seponeringskriterier vedr. biologiske lægemidler til behandling af svær CRSwNP	86
9.7	Bilag 7 – Omkostninger og forbrug af OKS.....	88

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

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

Se fagudvalgets sammensætning på side 73.



Begreber og forkortelser

AERD	<i>Aspirin-exacerbated respiratory disease</i>
AIP	Apotekernes indkøbspris
CFB	Ændring fra baseline
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>)
CUA	<i>Cost-utility analysis</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>
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life 5-Dimensions 3-Levels</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels</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>)
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER:	Incremental Cost Effectiveness Ratio
IL-5Rα:	Interleukin 5-receptor alfa
IQR	<i>Interquartile range</i>
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>



KI	Konfidensinterval
LY:	<i>Life Years</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NOS	<i>Nasal obstruction score (alternativt nasal congestion score)</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPS:	Nasal polyp score
NSAID	<i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
OKS	Oral kortikosteroid
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD	<i>Standard deviation</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SNOT-22	<i>Sino-nasal outcome test 22</i>
VAS:	<i>Visual Analog Scale</i>
WOCF	<i>Worst observation carried forward</i>
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>



1. Baggrund

1.1 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). Prævalensen af CRSwNP har været vanskelig at vurdere, da der er forskellige tilgange til diagnosen. En opgørelse har vist, at prævalensen varierer imellem 1,2-3,6 % i forskellige lande baseret på sammenlignelige og internationalt anerkendte symptom kriterier [2]. Det skønnes, at ca. 4 % af den danske befolkning (ca. 190.000) er diagnosticeret med CRSwNP [3]. Sværhedsgraden af sygdommen varierer dog meget, og antallet af patienter med svær CRSwNP er væsentligt lavere, se afsnit 1.1.1. 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 [4].

Årsagen til 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. 65 % af patienterne, som blev tilbudt en FESS-operation, ligeledes astma [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 [6].

1.1.1 Svær CRSwNP

Ift. definition af svær CRSwNP tager Medicinrådet udgangspunkt i *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS2020). Heri fremgår det, at en patient-rapporteret 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 måle-redskab, der hyppigst benyttes i dansk klinisk praksis [7].

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 [8]. I denne opgørelse fremgår, at CRSwNP patienter i gennemsnit scorer 10-20 % lavere på de otte subskalaer 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 [8].

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 vejtrækningsbevær 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 [8,9].

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 bihulerne, 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 (ses hos ca. 1 % af opererede patienter, se afsnit 3.3 for beskrivelse af standardbehandling).

1.2 Mepolizumab

Mepolizumab (Nucala®) er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod interleukin-5 (IL-5). IL-5 spiller en central rolle i induktionen af type 2-inflammatorisk respons ved at fremme produktionen samt aktiviteten af eosinofile granulocytter. Mepolizumab binder IL-5, hvormed binding af IL-5 til IL-5-receptoren forhindres. Dermed forhindres aktiveringen af IL-5 receptoren på trods af forhøjede IL-5 niveauer.

Mepolizumab har fået følgende indikation af EMA: *Nucala er indiceret som tillægsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling af svær CRSwNP hos voksne, for hvem behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol* [10].

Mepolizumab har også EMA-indikation [11] til:

- svær eosinofil astma til patienter ≥ 6 år, som ikke har opnået tilstrækkelig effekt af tidligere behandlinger.
- Eosinofil granulomatose med polyangiitis til patienter ≥ 6 år, som har recidiverende-remitterende sygdom, eller som ikke har opnået tilstrækkelig effekt af tidligere behandlinger.
- Hypereosinofilt syndrom til patienter, som ikke har opnået tilstrækkelig effekt af tidligere behandlinger.

Mepolizumab indgår i Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. svær astma, hvor mepolizumab er anbefalet som 1. valg til patienter med svær, eosinofil astma, som ikke tidligere har modtaget biologisk behandling.

Den anbefalede dosis af mepolizumab til voksne med svær CRSwNP er 100 mg subkutan hver 4. uge. Jf. EMAs produktresumé bør respons evalueres efter 24 uger [10].



1.3 Nuværende behandling

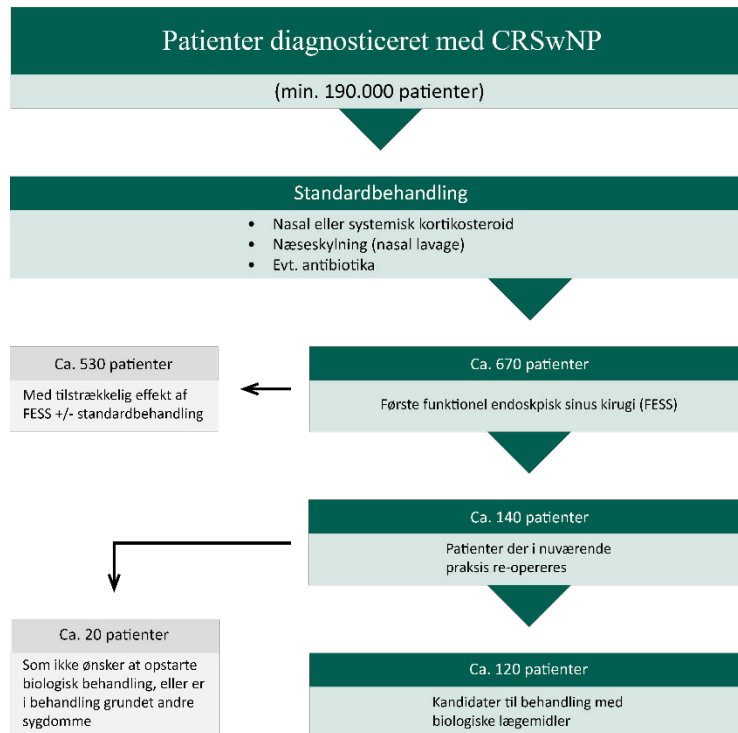
Behandling af CRSwNP er symptomlindrende, da helbredelse oftest ikke er muligt. Formålet med behandlingen er at reducere mængden af symptomer og sværhedsgraden heraf. Der foreligger god evidens for behandling med kortikosteroider, både lokalt i næsen og systemisk [6]. I betragtning af, at CRSwNP er en kronisk tilstand, bør de kortvarige fordele ved systemisk kortikosteroidbehandling dog vægtes mod de velkendte langsigtede bivirkninger. Derudover har næseskyllning (nasal lavage) ofte en symptomlindrende effekt [6].

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] [6] 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 næseskyllning [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 [12], se 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 1-1



Behandling af svær CRSwNP

Mepolizumab har, som beskrevet i afsnit 1.2, 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. Medicinrådet tager udgangspunkt i disse for at definere, hvilke patienter der er mulige kandidater til mepolizumab, se Bilag 6 vedr. Medicinrådets opstartskriterier.

Patientantal

Baseret på danske data førstegangsopereres ca. 670 patienter for CRSwNP om året. Over en årrække vil ca. 18 % af disse patienter gennemgå en re-operation [12], hvormed patienterne kan være kandidater til behandling med mepolizumab.

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 til 7 år (median varighed fra den første operation til re-operation i Danmark er ca. 22 måneder) [12].

På nuværende tidspunkt er der 120 patienter, som opfylder de opstillede krav til behandling med mepolizumab, og derudover vil der tilkomme ca. 120 patienter om året, der opfylder kriterierne. Således forventer Medicinrådet, at ca. 240 patienter er kandidater til mepolizumab i det første år efter en evt. anbefaling, og derefter at der årligt vil være 120 nye patienter.



2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen baserer sig på en direkte sammenligning af mepolizumab i kombination med standardbehandling og placebo i kombination med standardbehandling (SYNAPSE-studiet [13]). Ansøger har på trods af dette udført en systematisk søgning, hvor der ikke er identificeret andre studier, der kan supplere vurderingen af mepolizumab.

2.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret ét studie, som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator, SYNAPSE-studiet [13], se Tabel 2-1.

Tabel 2-1. SYNAPSE-studiet

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Kilder	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Eksplorative effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
SYNAPSE [NCT-03085797]	Patienter med refraktær svær CRSwNP	Mepolizumab i kombination med standardbehandling (intranasal kortikosteroid, næseskylning, systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika)	Placebo i kombination med standardbehandling (intranasal kortikosteroid, næseskylning, systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika)	Han et al: Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial [13] EPAR [14] Produktresuméet [10]	Ændring fra baseline i nasal polyp score (uge 52) Gennemsnitlig nasal obstruction score (VAS-score, uge 49-52)	Andel patienter med behov for systemisk kortikosteroid (uge 52) Tid til første FESS-operation (uge 52) Gennemsnitlig ændring fra baseline i: - VAS symptom score (uge 49-52) - VAS komposit score (uge 49-52) - VAS score vedr. tab af lugtesans (uge 49-52) - SNOT-22 score (uge 52)	Andel patienter med en ændring på ≥ 1 NPS (uden FESS-operation) Antal af systemiske behandlinger med kortikosteroid Andel patienter med en forværring på $\geq 8,9$ point på SNOT-22 (uden FESS-operation) Gennemsnitlig ændring fra baseline i UPSIT-score Eosinofil målinger i blod	Andel patienter med behov for systemisk kortikosteroid (uge 24-52) Andel patienter med en ændring på ≥ 1 NPS og/eller NOS ≥ 3 point (uden FESS-operation) (uge 24 og uge 52) Andel patienter med en forværring på $\geq 8,9$ point på SNOT-22 (uden FESS-operation) (uge 24 og uge 52)

2.2.1 SYNAPSE

SYNAPSE er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af mepolizumab i kombination med standardbehandling (intranasal kortikosteroid dagligt, næseskylning og evt. systemisk kortikosteroid eller antibiotikabehandling) sammenlignet med placebo i kombination med standardbehandling til behandling af patienter med svær refraktær CRSwNP, som ikke har opnået tilstrækkelig effekt af standardbehandling. Patienterne havde gennemgået min. én FESS-operation indenfor de sidste 10 år og var kandidater til re-operation, hvilket var defineret ved symptom VAS-score på > 7 og NPS \geq 5. Dertil skulle patienterne også have en nasal obstructions score (NOS målt ved visual analog scale (VAS)) på > 5. Patienterne var randomiseret 1:1 til mepolizumab (100 mg hver fjerde uge, 52 uger i alt, n=206) i kombination med standardbehandling eller placebo i kombination med standardbehandling (hver fjerde uge, n=201). Randomiseringen var stratificeret efter køn, alder og om patienten led af astma eller NSAID/acetylcystein intolerans (aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)) samt landet, hvor patienten indgik i studiet. Ved manglende effekt eller ukontrolleret sygdom kunne patienterne (i begge arme) modtage systemisk kortikosteroidbehandling eller en FESS-operation.

De primære effektmål i studiet var:

- ændring fra baseline i nasal polyp score (NPS)
- ændring fra baseline i gennemsnitlig nasal obstruction score.

De sekundære effektmål i studiet var:

- andel patienter med behov for systemisk kortikosteroid
- tid til første FESS re-operation
- gennemsnitlig ændring fra baseline i VAS-symptom score
- gennemsnitlig ændring fra baseline i VAS-komposit score
- gennemsnitlig ændring fra baseline i VAS-score vedr. tab af lugtesans
- gennemsnitlig ændring fra baseline i SNOT-22 score.

Dertil var der flere eksplorative effektmål, hvoraf UPSIT-score er relevant for denne vurdering.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen (baseret på SYNAPSE-studiet)	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	Voksne patienter med svær refraktær CRSwNP, som ikke har opnået tilstrækkelig sygdomskontrol med standardbehandling (intranasal kortikosteroid, systemisk kortikosteroid og/eller FESS operation).	I SYNAPSE-studiet, skulle patienterne have været igennem én FESS-operation for at være kandidater til behandling med mepolizumab, hvilket stemmer overens med dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, baseret på baselineværdier for symptom-VAS og SNOT-22, at patienterne i SYNAPSE-studiet er mere syge end danske patienter.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme patientpopulation som i SYNAPSE-studiet.
Intervention	Mepolizumab i kombination med standardbehandling (intranasal kortikosteroid, næseskyllning og evt. systemisk kortikosteroid og/eller antibiotika)	Mepolizumab doseres i studiet jf. EMAs produktresumé og denne dosis er dermed i overensstemmelse med forventet dosering i dansk klinisk praksis. Patienterne kunne desuden modtage en FESS-operation, hvis det ansås for nødvendigt.	Interventionen i den sundhedsøkonomiske analyse er mepolizumab i kombination med standardbehandling. Der anvendes samme dosis i både SYNAPSE-studiet og produktresuméet.
Komparator	Placebo i kombination med standardbehandling (intranasal kortikosteroid, næse skylning og evt. systemisk kortikosteroid eller antibiotika og/eller antibiotika)	I dansk klinisk praksis er FESS-operation et muligt tilvalg under standardbehandling. I dansk klinisk praksis benyttes antibiotikabehandling ikke rutinemæssigt til behandling af CRSwNP. Medicinrådet vurderer, at bortset fra tilgangen til behandling med antibiotika er komparator tilsvarende standardbehandling i dansk klinisk praksis (da patienterne stadig kan modtage FESS-operation i SYNAPSE-studiet).	Komparator i den sundhedsøkonomiske analyse baserer sig på den danske standardbehandling.
Effektmål	Ændring fra baseline i nasal polyp score	Medicinrådet benytter til den kliniske vurdering effektmålene <i>Ændring fra baseline i nasal polyp score</i> , <i>Ændring fra baseline i</i>	Medicinrådet benytter til den sundhedsøkonomiske analyse en responder-analyse baseret på <i>Ændring fra</i>

Anvendt i ansøgningen (baseret på SYNAPSE-studiet)	Medicinerådets vurdering	Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse
Ændring fra baseline i gennemsnitlig NOS (VAS-score)	<i>livskvalitet (SNOT-22) samt opgørelser vedr. lugtesans</i> rapporteret ved UPSIT.	<i>baseline i livskvalitet</i> målt ved SNOT-22. Derudover indgår andelen af patienter med behov for systemisk kortikosteroid i modellen.
Gennemsnitlig ændring fra baseline i: SNOT-22 score	Dertil inddrager Medicinerådet information om antallet af patienter, som får brug for systemisk kortikosteroid samt en re-operation, da dette i dansk klinisk praksis vil være årsag til seponering af behandling med mepolizumab.	Ændring fra baseline i nasal polyp score og i gennemsnitlig NOS benyttes i en følsomhedsanalyse. De øvrige effektmål benyttes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.
Andel patienter med behov for systemisk kortikosteroid		
Ændring fra baseline i VAS-symptom score		
Ændring fra baseline VAS-komposit score		
Ændring fra baseline i VAS-score for tab af lugtesans		
Eksplorative effektmål: Ændring fra baseline i UPSIT-score (tab af lugtesans)		

2.3.1 Population

Som beskrevet i afsnit 1.1 er gennemsnitsalderen i en CRSwNP-patientpopulation opgjort til ca. 50 år. Svær CRSwNP er defineret som en **patientrapporteret symptom VAS-score ≥ 7** [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 [7]. Patienter med svær CRSwNP er herudover en heterogen gruppe, hvor der kan forventes en forholdsvis stor spredning i baselinekarakteristika såsom NPS-score, livskvalitet og lugtesans.

Tabel 2-3. Baselinekarakteristika SYNAPSE-studiet

	Standardbehandling (N=201)	Mepolizumab i kombination med standardbehandling (N=206)
Alder, år		
Gennemsnit (SD)	48,9 (12,5)	48,6 (13,6)
Køn		
Mænd	125 (62 %)	139 (67 %)
Kvinder	76 (38 %)	67 (33 %)
Body mass index, kg/m²		
Median (IQR)	27,2 (24,6–30,5)	27,4 (24,4–30,3)
Gennemsnit (SD)	28,2 (5,5)	28,2 (5,3)
Tid fra diagnose af nasal polypper, år		
Median (IQR)	10,0 (5,3–16,0)	9,0 (5,0–15,3)
Gennemsnit (SD)	11,5 (8,3)	11,4 (8,5)
Antal tidligere FESS-operationer		
≥1	201 (100 %)	206 (100 %)
≥2	120 (60 %)	98 (48 %)
≥3	73 (36 %)	51 (25 %)
≥4	38 (19 %)	24 (12 %)
≥5	26 (13 %)	11 (5 %)
Tid fra sidste FESS operation, år*		
Median (IQR)	3,0 (1,7–5,6)	3,8 (1,9–6,2)
Gennemsnit (SD)	3,8 (2,7)	4,2 (2,7)
Antal behandlinger med systemisk kortikostero- roid, indenfor de seneste 12 måneder		
0	110 (55 %)	100 (49 %)
≥1	91 (45 %)	106 (51 %)
≥2	44 (22 %)	42 (20 %)
Total endoskopisk score (NPS, skala 0–8)		
Median (IQR)	6,0 (5,0–6,0)	5,0 (5,0–6,0)
Gennemsnit (SD)	5,6 (1,4)	5,4 (1,2)
Nasal obstruction VAS score (skala 0–10)		
Median (IQR)	9,1 (8,5–9,7)	9,0 (8,3–9,6)
Gennemsnit (SD)	9,0 (0,8)	8,9 (0,8)
Symptom VAS score (skala 0–10)		
Median (IQR)	9,2 (8,7–9,8)	9,1 (8,4–9,7)
Gennemsnit (SD)	9,1 (0,7)	9,0 (0,8)
Nasal symptom komposit score (skala 0–10)		
Median (IQR)	9,2 (8,6–9,6)	9,1 (8,5–9,6)
Gennemsnit (SD)	9,0 (0,8)	9,0 (0,8)
Tab af lugtesans, VAS score (skala 0–10)		
Median (IQR)	10,0 (9,6–10,0)	10,0 (9,6–10,0)
Gennemsnit (SD)	9,7 (0,6)	9,6 (0,8)
SNOT-22 total score		
Median (IQR)	64,0 (51,0–77,0)	64,0 (50,0–77,0)

	Standardbehandling (N=201)	Mepolizumab i kombination med standardbehandling (N=206)
Gennemsnit (SD)	64,4 (19,0)	63,7 (17,6)
Astma	149 (74 %)	140 (68 %)
NSAID/acetylcystein intolerans	63 (31 %)	45 (22 %)
Blod eosinofil granulocytter, celler pr. µL		
Gennemsnit (SD)	400 (0,91)	390 (0,88)

I SYNAPSE-studiet skulle patienterne have været igennem én FESS-operation for at være kandidater til behandling med mepolizumab. I studiet kan der være gået op til 10 år siden sidste FESS-operation. Den mediane tid siden sidste operation er hhv. 3 og 3,8 år i de to arme, se Tabel 2-3.

Randomiseringen i SYNAPSE-studiet er mangelfuld ift. baselinekarakteristika såsom antal operationer og NPS-score. Således har patienter i komparator-armen modtaget flere operationer mod næsepolypper end patienter i mepolizumab-armen.

Den gennemsnitlige NPS er sammenlignelig for hhv. mepolizumab og komparator-armen, men den mediane score er højere i komparator-armen.

Baselinekarakteristika for VAS-ogførelserne for lugtesans, totalt symptom, komposit VAS og nasal obstruktion er sammenlignelige mellem de to arme, men er alle meget høje.

I studiet har hhv. 31 og 22 % af patienterne i standardbehandling- og mepolizumab-armene NSAID/acetylcystein intolerans. Dermed er der flere af patienterne i komparator-armen, som har komorbiditeter.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at der i SYNAPSE-studiet ikke er overensstemmelse mellem baselineværdier for NPS og SNOT-22 (dvs. patienter med en gennemsnitlig SNOT-22 score på ca. 64 point ville forventes at have en højere gennemsnitlig NPS-score end 5 point).

Dette kan være fordi, at der er en betydelig andel patienter, som har komorbid astma eller NSAID/acetylcystein intolerans. Patienter med disse komorbiditeter vil ikke have polypper (og dermed påvirkes NPS ikke), hvorimod disse sygdomme vil have andre symptomer, som bliver registreret af øvrige domæner i SNOT-22-spørgeskemaet.

Patienterne i komparator-armen har modtaget flere operationer mod næsepolypper end patienter, der modtager mepolizumab og har dertil flere komorbiditeter. Dermed har patienter, som kun modtager standardbehandling, mere udtalt sygdom. Medicinerådet kan ikke vurdere, om dette har konsekvenser for sammenligningen af mepolizumab i kombination med standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene, da der ikke foreligger evidens for, om biologisk behandling af patienter med CRSwNP har større effekt for patienter med mere udtalt sygdom end for patienter med mindre udtalt sygdom. I dansk klinisk praksis (og i EPOS 2020) bliver effektmål såsom VAS-symptom og NPS ikke benyttet så kategorisk som i det kliniske studie. Der vil være patienter i dansk

klinisk praksis, som er kandidater til re-operation (og dermed mepolizumab), selvom deres VAS og NPS-score er lavere end de værdier, der benyttes i SYNAPSE-studiet.

Der er flere patienter i mepolizumab-armen end i standardbehandlings-armen, som har modtaget systemiske kortikosteroider indenfor 12 måneder. Systemiske kortikosteroider reducerer patienternes NPS. Dermed er det muligt, at flere patienter i mepolizumab-armen end i komparator-armen stadig har effekt af den sidste runde systemiske kortikosteroider, de har modtaget. Dette kan betyde, at effekten af mepolizumab på NPS underestimeres.

Medicinrådet vurderer, baseret på baselineværdier vedr. NOS, symptom-VAS og SNOT-22, at patienterne i SYNAPSE-studiet er sygere end danske patienter sædvanligvis er. Dette kan have betydning for vurdering af mepolizumabs effekt, men Medicinrådet kan ikke vurdere, om den kan forventes at være mindre eller større for den danske patientpopulation end i de kliniske studier, eller hvor udtalt en sådan forskel vil være.

Patienter med svær astma og utilstrækkelig sygdomskontrol på to-stof behandling, der inkluderer højdosis inhalationssteroid, vil i dansk klinisk praksis modtage biologiske lægemidler for deres astma. De fleste danske CRSwNP patienter med komorbid astma har derimod ikke svær astma. Ift. andelen af patienter med komorbid astma i SYNAPSE-studiet er det vigtigt at vurdere, hvilken sværhedsgrad og type af astma der er tale om for at kunne vurdere, om lægemidlet har effekt på patientens CRSwNP eller patientens astma. Da det var et eksklusionskriterie i SYNAPSE-studiet at have modtaget biologiske lægemidler op til studiets start eller en astma exacerbation 4 uger før, antager Medicinrådet, at de patienter, der har komorbid astma i SYNAPSE-studiet, ikke har svær astma og dermed er sammenlignelige med den danske patientpopulation.

2.3.2 Intervention

Mepolizumab er indiceret til patienter, som ikke har opnået tilstrækkelig sygdomskontrol ved behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi [10]. Alle patienterne i SYNAPSE-studiet havde modtaget en FESS-operation før inklusion i studiet.

I SYNAPSE-studiet administreres mepolizumab subkutant, 100 mg hver 4. uge i 52 uger [10].

Mepolizumab gives i kombination med standardbehandling (nasal steroid samt næseskylning).

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet forventer, at der i dansk klinisk praksis vil benyttes specifikke opstartskriterier, se Bilag 6.

Medicinrådet vurderer, at den valgte dosering i SYNAPSE-studiet (100 mg subkutant hver 4. uge) er i overensstemmelse med mepolizumabs produktresumé, og dermed vil svare til implementeringen i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis forventes behandling at være vedvarende, se Bilag 6 vedr. monitorerings- og seponeringskriterier.

2.3.3 Komparator

I SYNAPSE-studiet består komparator af standardbehandling, bestående af nasal steroid samt systemiske kortikosteroider og/eller antibiotikabehandling. I studiet kunne patienter, der ikke opnåede effekt af mepolizumab eller standardbehandling, også blive taget i betragtning til en FESS-operation.

Medicinrådets vurdering af komparator

Standardbehandling er i dansk klinisk praksis nasal steroid to gange dagligt (medmindre dette er kontraindiceret) samt næseskylling. For patienter med refraktær sygdom består standardbehandling desuden af re-operation og/eller systemisk kortikosteroid.

Medicinrådet vurderer, at komparator i ansøgningen overordnet svarer til dansk klinisk praksis, bortset fra brugen af antibiotika.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for livskvalitet samt et kvantitativt mål for patienternes sygdomsbyrde, nasal polyp score (NPS). Dertil har virksomheden indsendt data for flere patientrapporterede effektmål opgjort ved visual analog scale (VAS): samlet symptom-score, komposit score, nasal obstruktion og lugtesans.

Ansøger har indsendt data for livskvalitet baseret på SNOT-22 værktøjet, som er et sygdomsspecifikt redskab, der også benyttes i dansk klinisk praksis. Der er i SYNAPSE-studiet ikke målt livskvalitet ved EQ-5D, som er det livskvalitetsværktøj, som Medicinrådet foretrækker. Som led i SYNAPSE-studiets øvrige analysetilgang er der også opsamlet livskvalitetsdata ved det generiske værktøj SF-36.

De patientrapporterede VAS-opgørelser vedr. CRSwNP består af én overordnet opgørelse af patienternes samlede symptombyrde (symptom-VAS) samt opgørelser af specifikke CRSwNP-symptomer. Virksomheden lægger særlig vægt på nasal obstruction (NOS) VAS-scoren, som indgår i en responder-analyse i den sundhedsøkonomiske model. NOS opgøres vanligvis som en score fra 0-3, men er i dette studie opgjort som en VAS-score. Komposit VAS-scoren samler opgørelserne af nasal obstruktion, nasal sekretion, tab af lugtesans samt sekretion bagtil i svælget.

Virksomheden har desuden opgjort andel patienter, der får behov for behandling med systemiske kortikosteroider, FESS-operation samt andel patienter, der oplever astmaforværring.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vil i vurderingen af mepolizumab lægge vægt på de effektmål, som blev benyttet i Medicinrådets vurdering af dupilumab til svær CRSwNP [15], dvs. NPS samt livskvalitet rapporteret ved SNOT-22. Dog har ansøger primært baseret den sundhedsøkonomiske model på data vedr. SNOT-22. Der er i SYNAPSE-studiet ikke målt livskvalitet ved EQ-5D, og derfor har ansøger i den sundhedsøkonomiske model mappet fra SNOT-22 til EQ-5D-3L for at kunne opgøre den helbredsrelaterede livskvalitet. Da Medicinrådet vælger at anvende generiske livskvalitetsmålinger fra SF-36 data, som også er indsamlet i studiet, i den sundhedsøkonomiske model, vil dette data også blive gennemgået i

sammenligningen af effekt. Gennemgangen af de øvrige effektmål bidrager dermed primært deskriptivt til vurderingen af mepolizumab.

Effektmålet nasal polyp score (NPS) foretages ved endoskopi og benyttes rutinemæssigt i dansk klinisk praksis samt internationalt til at vurdere sværhedsgraden af patienternes sygdom. Anvendeligheden af undersøgelsen efter en FESS-operation er dog mindre hos patienter, som har gennemgået flere operationer end nyligt diagnosticerede patienter, da det varierer, hvor omfattende en operation der udføres hos sammenlignelige patienter (dvs. det varierer, hvor stor en del af normal anatomi (conchae media) der fjernes ved en operation, hvilket indvirker på patienternes NPS-score, da polyppernes størrelse holdes op imod conchae media).

Medicinrådet har ikke inkluderet følgende effektmål: ændring fra baseline i gennemsnitlig NOS (VAS-score), komposit VAS-score, symptom VAS-score samt VAS-score for tab af lugtesans.

Medicinrådet vurderer, at brugen af total symptom VAS-score som effektmål ikke bidrager yderligere ift. SNOT-22. Desuden bruges den kompositte VAS-score ikke rutinemæssigt i Danmark. En opgørelse af nasal obstruktion er relevant ift. patienternes symptombyrde, men Medicinrådet vurderer, at NPS målt ved endoskopi er et mere objektivt mål end nasal obstruktion opgjort ved VAS-scoren.

Medicinrådet vurderer, at lugtesans opgjort ved UPSIT er mere relevant end lugtesans opgjort ved VAS. Desuden indgår spørgsmål vedr. patienternes lugtesans også i SNOT-22, hvorfor Medicinrådet ikke vurderer, at det er relevant med endnu en patientrapporteret opgørelse af dette.

Medicinrådet vurderer, at det er relevant at inddrage andel patienter, der får behov for behandling med systemiske kortikosteroider og/eller FESS-operation, da disse behandlinger er ensbetydende med, at patienterne ikke opnår tilstrækkelig effekt af behandling med mepolizumab.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Den komparative analyse af mepolizumab i kombination med standardbehandling sammenlignet med placebo i kombination med standardbehandling baserer sig på en direkte sammenligning fra SYNAPSE-studiet. Analysen er foretaget på ITT-populationen (defineret som alle patienter, der modtog minimum én dosis). Den primære analyse, som ansøger har indsendt, opgør den gennemsnitlige forskel fra baseline for relevante effektmål. I SYNAPSE-studiet er der dog analyser foretaget på forskellen i mediane værdier.

Virksomheden har benyttet en "worst-observation-carried-forward" (WOCF) tilgang til manglende data. Patienter, som ophørte behandling uanset årsag, samt patienter, som gennemgik en FESS-operation, fik tildelt den værste observation inden ophør eller

operation ved efterfølgende tidspunkter for dataindsamling. Derimod er effektestimaterne for patienter, der modtog systemisk kortikosteroid, som observeret i studiets forløb.

Som beskrevet i afsnit 2.5 er behandlingsvarigheden i SYNAPSE-studiet 52 uger. I mepolizumab-armen modtager patienterne mepolizumab, uanset om de opnår respons på behandlingen eller ej, og effektestimaterne baserer sig på en gennemsnitlig behandlingstid på 52 uger [14].

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at SYNAPSE-studiet kan ligge til grund for vurderingen. Medicinerådet vil primært basere vurderingen på gennemsnitlige værdier men vil ved gennemgangen af NPS supplere med mediane værdier.

Tabel 2-4. Effektestimater samt effektforskelle fra SYNAPSE-studiet

Effektmål	Standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Absolut forskel, mepolizumab vs. standardbehandling
Livskvalitet* Gennemsnitlig ændring fra baseline, SNOT-22	-15,7 (-19,0; -12,4)	-29,4 (-32,8; -26,0)	-13,7 (95 % KI: -18,4; -9,0)
Nasal polyp score* Gennemsnitlig ændring fra baseline	-0,1 (-0,3; 0,1)	-0,9 (-1,2; -0,6)	-0,8 (95 % KI: -1,1; -0,5)
Andel patienter der får systemisk kortikosteroid	74 (37 %)	52 (25 %)	-12 %-point (95 % KI: -21; -3)
Andel patienter der får FESS operation	46 (23 %)	18 (9 %)	-14 %-point (95 % KI: -21; -7)
Andel der opnår respons (defineret som forbedring på SNOT-22 \geq 8,9 point)**	107 (53 %)	150 (73 %)	20,1 %-point (10,9; 29,3)

I tabellen fremgår kun effektestimater for de effektmål, som, Medicinerådet mener, er relevante for vurderingen. *Data er opgjort ved 52 uger. **Baseret på responder-analyse, gennemgås i afsnit 0.

2.4.2 Nasal polyp score (NPS)

NPS opgøres ved at tildele næse og bihule en score fra 0 til 4 point for henholdsvis højre og venstre side (hvor 0 point er fravær af polypper, og 4 point er store polypper med

komplet obstruktion af luftpassage i én side). Herved fås en samlet score fra 0 til 8 point. Et fald i total score indikerer en forbedring af patienternes sygdomsbyrde. Hvis én pågældende bedring kun ses i en side (dvs. unilateralt), må der ikke være forværring i den anden side (dvs. kontralateralt). Der er ikke fastsat en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, men i vurderingen af dupilumab til samme indikation er en gennemsnitlig forskel på 1 point mellem grupperne benyttet [15].

Den gennemsnitlige ændring i NPS-score fra baseline i mepolizumab-armen efter 52 ugers behandling var -0,9 point, mens den for patienter, som modtog standardbehandling, var -0,1 point. Dette medfører en absolut effektforskelle på -0,8 (-1,1;-0,5) imellem mepolizumab og standardbehandlingsgruppen, hvilket indikerer, at behandling med mepolizumab forbedrer patienternes sygdomsbyrde. Forskellen imellem mepolizumab i kombination med standardbehandling og standardbehandling alene, baseret på medianen, viser en forskel på -0,7 point.

Subgruppeanalyser vedr. NPS

En subgruppeanalyse i SYNAPSE-studiet vedr. mepolizumabs effekt på NPS (baseret på forskel i mediane værdier) indikerer, at patienter med astma opnår effekt af mepolizumab i større udstrækning (forskelle i median NPS-værdi, mepolizumab vs. standardbehandling er -1,0 point (-1,4;-0,6)), end patienter uden astma gør (forskelle i median-NPS-værdi, mepolizumab vs. standardbehandling er -0,42 point (95 % KI: -0,98; 0,13)).

Medicinrådets vurdering af NPS

Som beskrevet i baselinekarakteristika for patientpopulationen er der flere patienter i mepolizumab-armen, som har modtaget systemisk kortikosteroid indenfor de sidste 12 måneder før baseline, hvilket kan betyde, at NPS ved baseline var lavere grundet denne behandling. Dertil er opgørelsen af NPS mindre valid, efter at patienter har været igennem en FESS-operation. Desuden er der flere patienter i komparator-armen, der ved baseline har fået foretaget flere FESS-operationer. Vurderingen af effekten af mepolizumabs effekt sammenlignet med standardbehandling kan være påvirket af disse faktorer. Det er svært at vurdere, hvor udtalt dette er, men Medicinrådet vurderer, at effekten af mepolizumab potentielt kan være underestimeret for effektmålet NPS.

Effektestimater vedr. NPS indgår ikke i den sundhedsøkonomiske model.

2.4.3 Livskvalitet (målt ved SNOT-22)

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 værste tænkelige problem. Herved opnås en samlet score fra 0 til 110 point, hvor mild, moderat eller svær sygdom er indikeret med henholdsvis SNOT-22 score på 8-20; 20-50 og > 50 [16]. 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 minimum 12 point foreslået for patienter, der er i medicinsk behandling [1].

For mepolizumab-armen var den gennemsnitlige ændring i SNOT-22 fra baseline -29,4 point efter 52 ugers behandling, mens den var -15,7 point for patienter i komparator-

armen. Dette medfører en absolut effektforskel på -13,7 (-18,4; -9,0), hvilket indikerer, at behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling forbedrer patienternes livskvalitet sammenlignet med standardbehandling alene.

Opgørelse af enkelte domæner, SNOT-22

De 22 spørgsmål i SNOT-22-værktøjet kan grupperes i forskellige domæner for at evaluere, om respons på en given behandling påvirker specifikke typer af symptomer. En subgruppe analyse vedr. mepolizumabs effekt på NPS indikerer, at der er bedre effekt for patienter med komorbid astma end patienter uden komorbid astma. Derfor er det meningsfuldt at gennemgå subdomæner, der influeres af astma-symptomer for SNOT-22 for at undersøge, om dette underbygger, at patienter med komorbid astma har bedre effekt af mepolizumab.

Der er forskellige tilgange til domæneopdeling af SNOT-22, men Medicinrådet har foreslået at benytte en tilgang, som har været valideret ift. biologisk behandling. Denne tilgang opdeler SNOT-22 delelementer i følgende domæner [17]:

- Nasale symptomer
- Symptomer vedr. øre og ansigt
- Symptomer vedr. søvn
- Generel funktion
- Spørgsmål vedr. patienternes emotionelle tilstand.

Virksomheden har ikke indsendt data for den tilgang, som Medicinrådet fortrækker, men har benyttet en anden opdeling, de selv har udført, baseret på 6 forskellige domæner på SNOT-22 værktøjet, se bilag 2. Denne opgørelse viser, at der numerisk er et større respons i mepolizumab-armen end i standardbehandlings-armen for alle 6 domæner. Det største respons i mepolizumab armen ses i domænerne "nasale symptomer" samt "træthed".

Opgørelse af livskvalitet ved SF-36

Der er desuden målt livskvalitet i SYNAPSE-studiet ved SF-36-spørgeskemaet. Dette indgår ikke som primært eller sekundært effektmål men jf. studieprotokollen som "øvrige effektmål" og som led i den sundhedsøkonomiske analyse [18]. SF-36 er ikke målt ved screening af patienterne, men først ved opstart af studiets behandling og derefter igen studiets forløb, dog mindre hyppigt end SNOT-22.

SF-36 er et generisk værktøj, som består af 36 spørgsmål fordelt på 8 overordnede domæner: fysisk funktion, smerte, begrænsning af funktion grundet fysiske problemer, begrænsning af funktion grundet personlige eller mentale problemer, emotionel tilstand, social funktion, energiniveau og generelt helbred [19]. De enkelte domæner kan besvares på forskellig vis, f.eks. har nogle spørgsmål en binær ja/nej svar-mulighed, andre kan besvares med 5 muligheder rangerende fra "fremragende" til "dårligt" eller fra "meget bedre" til "meget værre", mens andre igen besvares ved 3 muligheder (store, mindre eller ingen begrænsninger) [20]. Den maksimale score på de enkelte domæner er 100 point, hvor en score på 100 indikerer perfekt helbred. MKRF varierer alt efter indikation,

men tidligere har en MKRF på $\geq 8,3$ point på de enkelte skalaer været benyttet til en population af patienter med CRS [21].

Efter 52 ugers behandling, var der ingen ændring fra baseline i nogle af de 8 domæner for standardbehandling-armen. I mepolizumab-armen var der følgende mediane forskelle sammenlignet med baseline: 3,83 point i fysisk funktion; 6,73 point i begrænsning af funktion grundet fysiske problemer; 4,44 point i smerte; 4,76 i generel helbred; 5,94 i energiniveau og 2,62 i emotionelle tilstand [14]. Der var ingen effekt af mepolizumab på begrænsning af funktion grundet personlige eller mentale problemer og social funktion. Om end mepolizumab har effekt på de fleste enkelte domæner, er denne effekt lavere end de omtalte MKRF.

Medicinrådets vurdering af livskvalitetsdata

Medicinrådet vurderer, at behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling forbedrer patienternes livskvalitet, baseret på data fra SNOT-22 data.

Medicinrådet vurderer, at data fra SF-36 viser samme tendens, dog mindre udtalt end ved SNOT-22.

Medicinrådet vurderer, at opgørelsen af SNOT-22 i funktionelle domæner indikerer, at mepolizumab har effekt på både nasale og non-nasale symptomer. SNOT-22 data understøtter dermed ikke, at patienter med komorbid astma har bedre effekt af mepolizumab end patienter uden komorbid astma.

Effektestimater vedr. livskvalitet benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. Da virksomheden ikke har data for livskvalitet på EQ-5D, benyttes SF-6D data (data konverteret fra SF-36) i den sundhedsøkonomiske analyse. Dertil benyttes mappet data fra SNOT-22 til EQ-5D-3L som en sensitivitetsanalyse, se afsnit 3.3.

2.4.4 Tab af lugtesans

UPSIT

Virksomheden har indleveret data for lugtesans opgjort ved *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT). Dette er en test, hvor patienten noterer, om de kan lugte 40 kvalitativt forskellige duftstoffer. Patienten skal for hvert duftstof vælge én af fire muligheder, ift. hvilken duft de opfanger. Patienten modtager ét point for hvert korrekt svar, hvorfor den maksimale score er 40 point. Testen opsummerer samlet set, om patientens lugtesans er mildt-, moderat- eller svært påvirket eller er helt manglende (anosmisk) [22,23]. Patienter vurderes at have manglende lugtesans (anosmia) ved en score imellem 0-18, moderat nedsat lugtesans ved en score imellem 19-25 point, mildt nedsat lugtesans ved en score imellem 26-33 og normal lugtesans ved score > 33 point (nævnte eksempler er for mænd, opdelingen er en smule anderledes for kvinder). Der er ikke nogen anerkendt eller valideret MKRF.

UPSIT er et eksplorativt effektmål i SYNAPSE-studiet, som kun er opgjort i USA, UK og Canada. [REDACTED]

[REDACTED]

Medicinerådet vurderer, at denne forskel er lille i relation til ovennævnte definitioner på nedsat lugtesans.

Medicinerådets vurdering vedr. tab af lugtesans

Medicinerådet vurderer, at effektforskellen imellem mepolizumab i kombination med standardbehandling og standardbehandling ikke er klinisk relevant. Effektmålet er opgjort på så få patienter, at effektestimaterne ikke er relevante at vægte i vurderingen af mepolizumab.

Der benyttes ikke effektestimater vedr. lugtesans i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4.5 Andel patienter, der opnår respons

Opgørelser af respons er en central del af den sundhedsøkonomiske model, hvor der indgår to mulige responder-opgørelser:

1. andel patienter, der opnår en forbedring i NPS ≥ 1 point og/eller NOS ≥ 3 point
2. andel patienter, der opnår en forbedring i SNOT-22 på $\geq 8,9$ point, se afsnit 3.2.

Medicinerådet har i afsnit 2.3.4 vurderet, at NOS ikke er et relevant effektmål. Derfor er en responderanalyse baseret på NOS ligeledes ikke relevant for vurderingen af mepolizumab.

Medicinerådet vurderer, at livskvalitet opgjort ved SNOT-22 er et relevant effektmål for vurderingen af mepolizumab og dermed et brugbart effektmål at benytte i en responderanalyse. En forbedring på $\geq 8,9$ point har hidtil været anerkendt som mindste klinisk relevant forskel jf. EPOS2020, men for nyligt er der foreslået en forskel på 12 point for patienter, der er i medicinsk behandling [1]. Medicinerådet har benyttet ≥ 12 point i vurderingen af dupilumab til patienter med svær CRSwNP [15]. Se Tabel 2-5 og Tabel 2-6 for andel patienter, der opnår respons ved hhv. $\geq 8,9$ point og ≥ 12 point.

Tabel 2-5. Andel, der opnår respons $\geq 8,9$ point på SNOT-22

	Placebo i kombination med standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Reference
Andel, der opnår respons, uge 24	62 % (59 %; 65 %)	81 % (78 %; 84 %)	SYNAPSE
Andel, der opnår respons i uge 24 samt også har respons i uge 52	75 % (72 %; 79 %)	86 % (83 %; 88 %)	SYNAPSE
Andel, der opnår respons, uge 52	54 % (50 %; 58 %)	73 % (70 %; 76 %)	SYNAPSE

Tabel 2-6. Andel, der opnår respons ≥ 12 point på SNOT-22

	Placebo i kombination med standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Reference
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Medicinerådets vurdering af andel patienter, der opnår respons

Medicinerådet vurderer at en opgørelse af, hvor mange patienter der opnår respons, kan være relevant for den kliniske vurdering af mepolizumabs effekt. I SYNAPSE-studiet er der dog ikke rapporteret effektmål med ovenstående definitioner af respons, men i EPAR'en indgår en responderanalyse baseret på NPS alene [14]. Ovenstående analyse er indsendt af virksomheden som input til den sundhedsøkonomiske model.

Der er en stor andel af patienter, som opnår respons i komparator-armen, men Medicinerådet vurderer, at dette ofte er tilfældet i kliniske forsøg, hvor der benyttes standardbehandling i komparatorarmen. Det er sandsynligt, at patienter, som deltager i kliniske forsøg, efterlever standardbehandling (her næseskylning og nasal kortikosteroid) bedre end patienter i almindelighed. Desuden er der en stor del af patienterne, som modtager kortvarig systemisk kortikosteroid, hvilket også kan bidrage til den høje andel med respons i komparatorarmen. Der er dog flere patienter i mepolizumab-armen, som opnår et respons på $\geq 8,9$ point end i komparator-armen. Der er lidt flere patienter, som opnår respons, når $\geq 8,9$ point benyttes, fremfor når ≥ 12 point benyttes.

Medicinerådet vurderer, at responderanalysen baseret på NOS ikke er relevant at benytte i vurderingen af mepolizumab. Medicinerådets vurderer, at responderanalysen baseret på andel af patienter, der opnår en forbedring på SNOT-22 ≥ 12 point er mest anvendelig i klinisk kontekst. Ansøger har ikke kunne, indlevere en fuld sundhedsøkonomisk model baseret på denne analyse, hvorfor et kriterie på SNOT-22 $\geq 8,9$ point benyttes, se afsnit 3.2.

2.4.6 Antal patienter, der får brug for systemisk kortikosteroid og/eller re-operation

I mepolizumab-armen får 25 % af patienterne brug for behandling med systemiske kortikosteroid, mens 9 % har behov for reoperation.

I komparator-armen får 37 % af patienterne behov for behandling med systemiske kortikosteroid, mens 23 % har behov for reoperation.

Medicinerådet vurdering af andel patienter, der modtager systemisk kortikosteroid og/eller re-operation

Behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling reducerer behovet for behandling af refraktær svær CRSwNP.

Omkostningerne vedr. behandling for refraktær sygdom, dvs. behandling med systemisk kortikosteroid og/eller re-operation, indgår i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinerådet understreger, at patienter, som får brug for disse behandlinger i dansk klinisk praksis, vil få seponeret behandlingen med mepolizumab.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser og bivirkninger er opgjort for safety-populationen, defineret som alle patienter, der modtog minimum én dosis, analyseret efter, hvilken behandling patienterne modtog. Opgørelsen af sikkerhed baserer sig på den direkte sammenligning fra SYNAPSE-studiet. I produktresuméet for mepolizumab gennemgås også sikkerhed fra andre kliniske studier af patienter med hhv. svær astma og eksem, men der er ikke foretaget én samlet analyse af sikkerhed [10]. Medicinerådet vil inddrage data fra de øvrige indikationer, da der foreligger data fra *open-label* forlængelsesstudier, med længere opfølgningstid.

Tabel 2-7. Oversigt over sikkerhedsopgørelser SYNAPSE-studiet

Sikkerhedsopgørelse	Standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Resultat
Andel patienter, der oplever uønskede hændelser	84 %	82 %	-1,54 %-point (95 % KI: -8,87; 5,79) RR 0,98 (95 % KI: 0,90; 1,07)
Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser	6,5 %	5,8 %	-0,64 %-point (95 % KI: -5,31; 4,03) RR 0,9 (95% KI: 0,42; 1,93)
Andel patienter, der oplever bivirkninger	9 %	15 %	6,58 %-point (95 % KI: 0,25; 12,91) RR 1,73 (95 % KI: 1,01; 2,99)
Andel patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser	2 %	1,9 %	-0,05 %-point (95 % KI: -2,75; 2,65) RR 0,98 (95 % KI: 0,25; 3,85)

Sikkerhedsopgørelse	Standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Resultat
Andel patienter, der ophører behandling	8 %	8 %	-0,21 %-point (95 % KI: -5,58; 5,17) RR 0,98 (95 % KI: 0,51; 1,86)

Andel patienter, der oplever uønskede hændelser

82 % af patienterne i mepolizumab-armen oplevede en uønsket hændelse, mens dette var tilfældet for 84 % af patienterne i komparator-armen.

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser i mepolizumab-armen var forkølelse, hovedpine, næseblødning og bihulebetændelse. Dertil forekommer injektionsrelaterede uønskede hændelser for 2 % af patienterne, som modtager mepolizumab og 1 % af patienter, som modtog placebo.

6 % af patienterne i mepolizumab-armen og 6 % af patienterne i komparator-armen oplevede alvorlige uønskede hændelser. De alvorlige uønskede hændelser i mepolizumab-armen var forskelligartede og inkluderede alvorlig lungebetændelse, migræne og lungeødem.

Andel patienter, der oplever bivirkninger

15 % af patienterne i mepolizumab-armen oplevede en bivirkning, mens dette var tilfældet for 9 % af patienterne i komparator-armen. I produktresuméet for mepolizumab oplyses, at infektioner i nedre luftveje og svælget samt urinvejsinfektioner er almindelige bivirkninger ved behandling med mepolizumab [10].

Andel patienter, der ophører behandling

2 % af patienterne i mepolizumab-armen ophørte behandling grundet uønskede hændelser, mens dette var tilfældet for 2 % af patienterne i komparator-armen. 8 % af patienterne i hver arm ophørte med deltagelse i studiet inden studiets afslutning [14].

Herudover, udgår enkelte patienter i hhv. mepolizumab- og placebo-armen af eget valg, grundet manglende effekt af behandling.

Medicinerådet understreger, at i dansk klinisk praksis vil der være patienter, som får behov for systemiske kortikosteroider og/eller FESS-operation og dermed ophører behandling med mepolizumab. Som nævnt i afsnit 2.4.6 får færre patienter i mepolizumab-armen behov for de nævnte behandlinger for refraktær sygdom. Disse typer af behandlinger er forbundet med væsentlig flere gener for patienterne end behandling med mepolizumab.

Øvrige informationer vedr. bivirkninger

I henhold til virkningsmekanismen for mepolizumab er det vist, at mepolizumab reducerer antallet af eosinofile celler i blodet med ca. 80 % [10]. Som nævnt tidligere er en af de

almindelige bivirkninger ved behandling med mepolizumab infektioner i nedre luftveje og dertil urinvejsinfektioner og infektioner i svælget. Dertil oplyses det i produktresuméet om, at patienter med ormeinfektioner bør behandles for dette, inden behandlingen med mepolizumab opstartes. Hvis infektionen opstår under mepolizumab-behandlingen anbefales det, at behandlingen afbrydes midlertidigt.

Medicinrådets vurdering af mepolizumabs sikkerhedsprofil

Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilen af mepolizumab i kombination med standardbehandling, som det fremgår af SYNAPSE-studiet, overordnet er tilsvarende sikkerheden af standardbehandling alene. Der er flere patienter, der oplever bivirkninger, men de hyppigste bivirkninger er jf. produktresuméet hovedpine og rygsmerte, og er milde bivirkninger [10].

Medicinrådet vurderer, at det er sandsynligt, at der er højere risiko for infektioner ved kronisk behandling med mepolizumab. Der er dog ikke langtidsopfølgingsdata endnu (længste opfølgningstid i produktresuméet er 2,8 år, i forlængelsesstudier fra eosinofil astma).

Bivirkningsdata fra SYNAPSE-studiet indgår ikke i den sundhedsøkonomiske analyse, da der er tale om meget få bivirkninger af alvorlig karakter.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at der er risiko for bias for SYNAPSE-studiet, se Bilag 4. Trods randomiseringen er der forskelle imellem armene i studiet på karakteristika såsom antal tidligere operationer og komorbiditeter. Den overordnede analyseplan er uproblematisk, dog er der benyttet en *worst-observation-carried-forward*-tilgang til patienter, der modtager en FESS-operation, hvilket betyder, at effekten af operationen ikke indgår i effektestimaterne. Det er forskelligt, hvor mange patienter, der modtager denne behandling i de to arme, og dertil er FESS-operation en del af dansk standardbehandling for refraktær sygdom. Ovenstående kan påvirke effektestimaterne fra studiet.

Jf. gennemgangen af baselineværdier er patienterne i SYNAPSE-studiet mere syge end danske patienter. Patienter, som modtager standardbehandling alene, har mere udtalt sygdom, end patienter der modtager mepolizumab i kombination med standardbehandling. Disse faktorer kan have betydning for effekten af mepolizumab, men Medicinrådet kan ikke vurdere, om den kan forventes at være mindre eller større for den danske patientpopulation end i de kliniske studier.

Der er flere patienter i mepolizumab-armen, som har modtaget systemiske kortikosteroider indenfor 12 måneder, hvilket kan medføre, at effekten af mepolizumab på NPS underestimeres.

Effekten på SNOT-22 er større end effekten af mepolizumab på NPS. Der er dog potentielle effektmodificerende variable, som primært påvirker NPS men ikke tilsvarende påvirker SNOT-22 (andel patienter, der har modtaget systemisk kortikosteroid indenfor de

seneste 12 måneder samt antal operationer, patienterne tidligere har været igennem). Om end NPS er et mere objektivt mål end SNOT-22, bruges SNOT-22 rutinemæssigt i dansk klinisk praksis og de to effektmål har i tidligere vurderinger for indikationen været vægtet ens [15].

3. Sundhedsøkonomisk analyse

I den sundhedsøkonomiske analyse estimeres de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene. Der er i analysen taget udgangspunkt i effektdata fra SYNAPSE [13].

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Modellen har en tidshorizont på 51 år og en cyklusvarighed på fire uger, da mepolizumab administreres hver fjerde uge.

Omkostninger og effekter (QALY) diskonteres med 3,5 % i de første 35 år og 2,5 % i de efterfølgende år.

Medicinrådet vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at analyseperspektiv, diskontering og tidshorizont er i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning [24]. Medicinrådet finder, at tidshorizonten er tilstrækkelig lang til at afspejle alle forskelle i effekter og omkostninger, der måtte forekomme.

3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har indsendt en Markov-model med fem helbredstilstande samt det absorberende stadie, død. Til at estimere patienternes forløb gennem modellen anvender ansøger data fra SYNAPSE.

Medicinrådets vurdering af overordnede modelantagelser

Som beskrevet i afsnit 2.4.5 vælger Medicinrådet at ændre modellen, så den bygger på en responder-opgørelse af andelen af patienter, der opnår en forbedring i SNOT-22 $\geq 8,9$ point i stedet for NPS ≥ 1 og/eller NOS ≥ 3 point. For at belyse konsekvenserne af ændringen i responsanalysen foretages der en følsomhedsanalyse, hvor responsanalysen baseres på NPS ≥ 1 og/eller NOS ≥ 3 point.

Modellens opbygning

Helbredsstadierne, som kohorten kan bevæge sig imellem i modellen, er efter Medicinrådets ændring af responder-opgørelsen følgende:

- **CRSwNP behandling:** I de første 24 uger af modellen bliver alle patienter enten behandlet med mepolizumab i kombination med standardbehandling eller standardbehandling alene.
- **Respons på behandling:** Patienterne i denne helbredstilstand har opnået $\geq 8,9$ -points forbedring i SNOT-22.
- **Ingen respons på behandling:** Patienterne i denne helbredstilstand har ikke opnået forbedring i SNOT-22 $\geq 8,9$.
- **Respons på operation:** Patienter uden respons har i hver cyklus en risiko for at skulle have foretaget en FESS-operation. Alle FESS-opererede patienter havner i dette stadie, da det i modellen er antaget, at alle operationer i første omgang er succesfulde.
- **Refraktær sygdom efter operation:** Der er i modellen inkluderet en risiko for refraktær sygdom efter FESS-operation, som er beskrevet ved denne helbredstilstand.
- **Død:** Der er på alle tidspunkter i modellen en fast sandsynlighed for at overgå til den absorberende helbredstilstand, død.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 2. Alle patienterne indtræder i modellen med behov for behandling. I modellens første 24 uger bliver alle patienter enten behandlet med mepolizumab i kombination med standardbehandling eller standardbehandling alene. Efter 24 ugers behandling evalueres det, om patienterne har opnået respons, og de patienter, der ikke har opnået respons af behandlingen med mepolizumab, vil ophøre behandlingen og i stedet have de samme omkostninger og effekter, som patienterne, der ikke responderer på standardbehandlingen.

De patienter, der responderer på behandlingen med mepolizumab i kombination med standardbehandling efter 24 uger fortsætter behandlingen frem til uge 52, hvor behandlingseffekten igen evalueres. Ansøger antager, at de patienter, der både responderer på behandlingen med mepolizumab i uge 24 og uge 52, vil fortsætte med at respondere på behandlingen i resten af modellens tidshorizont. Patienter, der stopper med at respondere på behandlingen mellem uge 24 og uge 52, får seponeret mepolizumab og vil have de samme omkostninger og effekter, som patienter, der ikke responderer på standardbehandling. Ansøger antager, at patienter, der ikke responderer på behandlingen med mepolizumab, ikke på noget tidspunkt i modellens tidshorizont vil genoptage behandlingen.

Patienter, der ikke responderer på behandling, og patienter, der kun modtager standardbehandling, har i hver cyklus en konstant risiko for FESS-operation, som vist i Tabel 3-1 nedenfor. I den indsendte model antages alle kirurgiske indgreb at være succesfulde med undtagelse af, at der indregnes en lille risiko for dødsfald i forbindelse med operationen på 0,01 %. Efter operationen er der inkluderet en risiko for refraktær sygdom (se nederst i Tabel 3-1).

I SYNAPSE havde 9 % af mepolizumab-armen fået en FESS-operation i uge 52. I den sundhedsøkonomiske model er det angivet, at 3,9 % i mepolizumab-armen havde fået en

FESS-operation ved uge 24 samt at 4,8 % af dem med respons i uge 24 har behov for en FESS-operation inden uge 52².

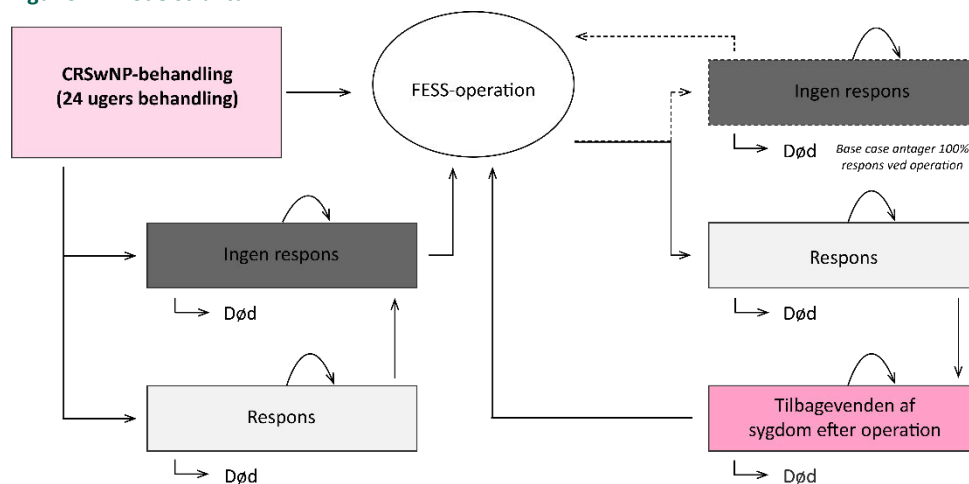
Tabel 3-1. Risiko for FESS-operation

Effektmål	Standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Reference
Andel patienter, der får FESS-operation, uge 24	9,0 %	3,9 %	
			SYNAPSE [13]
<i>Omregnet til risiko for operation pr. cyklus</i>	1,6 %	0,7 %	
Andel med respons i uge 24 og med behov for operation inden uge 52	8,2 %	4,8 %	
			SYNAPSE [13]
<i>Omregnet til risiko for operation pr. cyklus</i>	1,2 %	0,7 %	
Andel med operation i uge 52	22,9 %	8,7 %	SYNAPSE [13]
Andel med ikke-respons i uge 24 og behov for operation i uge 52		29,5 %	SYNAPSE [13]
<i>Omregnet til risiko for operation pr. cyklus</i>		4,9 %	
Årlig risiko for operation for ikke respondere efter uge 52		18 %	[25,26] [12]
<i>Omregnet til risiko for operation pr. cyklus</i>		0,9 %	
Årlig risiko for refraktær sygdom efter operation		38,4 %	
<i>Omregnet til risiko for refraktær sygdom pr. cyklus</i>		3,66 %	[27]

² Således er der i modellen redegjort for færre end de 9 %, der fremgår af SYNAPSE-studiet. Medicinrådet formoder, at dette skyldes opdelingen i responder og ikke-responders. I modellen fremgår ikke-responders i mepolizumab-armen ikke som en særskilt opgørelse, men indgår som ikke-responders på standardbehandling.

Udover den lave risiko for død, der er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model efter FESS-operation, antages en dødelighed svarende til den generelle danske befolkning. Dødelighedsraterne for den generelle danske befolkning er udledt fra Danmarks Statistik.

Figur 3-1. Modelstruktur



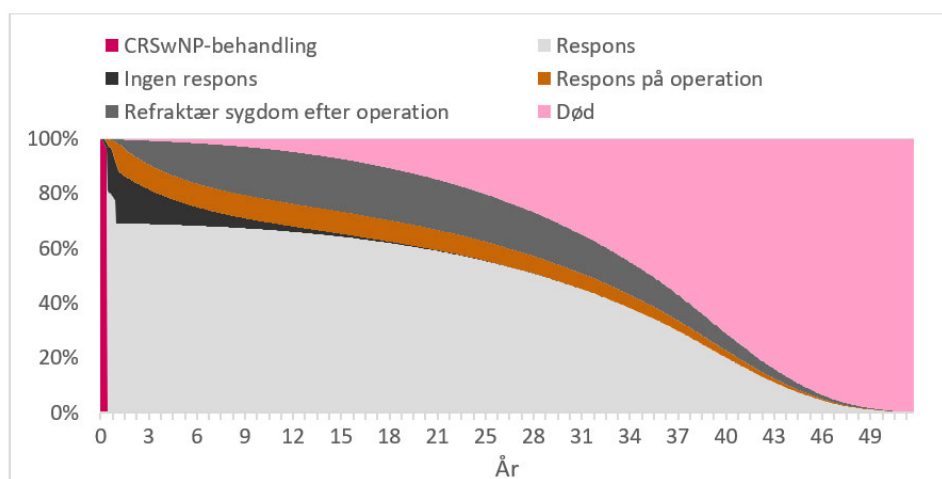
På ethvert tidspunkt i modellen er der for hver behandlingsarm også inkluderet en risiko for at få oral kortikosteroid (OKS) behandling. Disse er udledt fra SYNAPSE [13].

Tabel 3-2. Brug af orale kortikosteroider (OKS)

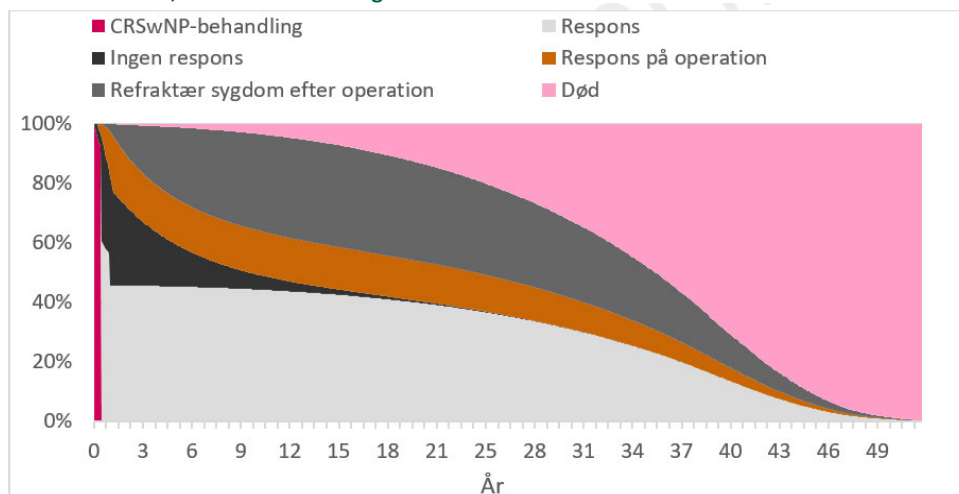
	Standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Reference
Årlig rate, de første 24 uger	0,45	0,42	SYNAPSE [13]
<i>Omregnet til OKS rate pr. cyklus</i>	0,034	0,032	
Årlig rate responder, uge 24-52	0,43	0,24	SYNAPSE [13]
<i>Omregnet til OKS rate pr. cyklus</i>	0,33	0,018	
Årlig rate responder, uge 52+	0,44	0,24	SYNAPSE [13]
<i>Omregnet til OKS rate pr. cyklus</i>	0,034	0,018	
Årlig rate ikke-responder, uge 24-52		0,88	SYNAPSE [13]
<i>Omregnet til OKS rate pr. cyklus</i>		0,067	
Ikke-responder, uge 52+		0,96	SYNAPSE [13]
<i>Omregnet til OKS rate pr. cyklus</i>		0,074	

Figur 3 og Figur 4 illustrerer patienternes fordeling i modellens stadier over modellens tidshorisont.

Figur 3-2. Grafisk fremstilling af patienternes fordeling blandt helbredsstadier gennem modellens tidshorisont, mepolizumab



Figur 3-3. Grafisk fremstilling af patienternes fordeling blandt helbredsstadier gennem model- lens tidshorisont, standardbehandling



Medicinerådet vurdering af modelstruktur, metode og antagelser

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende valg af model, men ændrer som nævnt responderanalysen.

Medicinerådet vurderer, at den anvendte andel af ikke-respondere, der får FESS-operation efter uge 52 er lav og vælger på baggrund af følgende kilde [12] samt klinisk erfaring at ændre den årlige andel fra 11,4 % til 18 %.







Som det beskrives i afsnit 2.4.5, har Medicinerådet tidligere benyttet $\text{SNOT-22} \geq 12$ point i den kliniske vurdering af dupilumab til patienter med svær CRSwNP [15], hvilket også er at foretrække i denne vurdering af mepolizumab. Ansøger er informeret om dette og har indsendt en sundhedsøkonomisk model, som dog kun imødekommer forespørgslen delvist. Det vil sige, at det kun er andelen af patienter, der responderer i uge 24 samt andelen af patienter, der responderer i uge 52, der er opdateret specifikt for patienter, der opnår respons, defineret som $\text{SNOT-22} \geq 12$ point. Ansøger angiver, at øvrig information i modellen ikke kunne tilvejebringes, såsom andelen, der opnår respons i uge 52 ud af

dem, der havde respons i uge 24, og ændringerne i HRQoL for hhv. respons og ikke-responsgruppen (hvor respons er opgjort ved SNOT-22 ≥ 12 point). Ansøger har argumenteret for, at ændringen fra SNOT-22 $\geq 8,9$ point til ≥ 12 point ikke ændrer væsentligt ved de øvrige data, da forskellen i andelene, der opnår hhv. $\geq 8,9$ point og ≥ 12 point, er lille, se Tabel 3-3 og Tabel 3-4. Ansøger mener derfor, at Medicinrådet kan bero modellen på data fra SNOT-22 $\geq 8,9$ point, der hvor det pågældende data for SNOT-22 ≥ 12 point ikke er indsendt. Da Medicinrådet ikke har kunne verificere ansøgers argument vedr. dette, vurderer Medicinrådet, at det ikke er muligt at benytte responderanalysen baseret på ≥ 12 points forbedring på SNOT-22 i hovedanalysen. Medicinrådet vælger at inkludere en følsomhedsanalyse, hvor responsanalysen baseres på SNOT-22 på ≥ 12 point, men hvor data udover responsandelene baseres på opgørelsen af SNOT-22 $\geq 8,9$ points.

Tabel 3-3. Andel, der opnår respons $\geq 8,9$ point

	Standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Reference
Andel, der opnår respons, uge 24	62 % (59 %; 65 %)	81 % (78 %; 84 %)	SYNAPSE [13]
Andel, der opnår respons i uge 52 ud af dem, der responderede i uge 24	75 % (72 %; 79 %)	86 % (83 %; 88 %)	SYNAPSE [13]
Andel, der opnår respons, uge 52	54 % (50 %; 58 %)	73 % (70 %; 76 %)	SYNAPSE [13]

Tabel 3-4. Andel, der opnår respons ≥ 12 point

	Standardbehandling	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Reference
Andel, der opnår respons, uge 24			SYNAPSE [13]
Andel, der opnår respons i uge 52 ud af dem, der responderede i uge 24			SYNAPSE [13]
Andel, der opnår respons, uge 52			SYNAPSE [13]

Aftagende behandlingsrespons

Medicinrådet vurderer, at det er usandsynligt, at alle de patienter, der fortsat har behandlingsrespons (i begge behandlingsarme) i uge 52, vil have vedvarende respons i resten af modellens tidshorisont på 51 år. Derfor foretager Medicinrådet en ekstra

hovedanalyse, hvor det antages, at behandlingsresponsen gradvist aftager efter det første års behandling for hver behandlingsarm.

Denne analyse er dog også behæftet med stor usikkerhed, da der for interventionen såvel som komparatoren ikke foreligger data om responsvarigheden hos patienter med svær CRSwNP efter de 52 ugers behandling.

Et aftagende behandlingsrespons kan inkorporeres i den sundhedsøkonomiske model ved en *treatment waning effect*, således at en andel af patienterne forventes at miste deres behandlingsrespons over tid. Denne effekt baserer sig således ikke på studiedata, men på en antaget rate. En tilsvarende tilgang er blevet anvendt af NICE, fx til dupilumab til atopisk eksem og i deres udkast til abrocitinib, tralokinumab og upadacitinib til atopisk eksem [28,29].

For at belyse et mere realistisk scenarie end livslang respons for alle patienter med respons i uge 52 foretager Medicinrådet altså en ekstra hovedanalyse med følgende *treatment waning* rater:

Aftagende behandlingsrespons for mepolizumab i kombination med standardbehandling:

- 2 % mister respons årligt efter år 1 og til med år 3
- 4 % mister respons årligt fra år 4 og resten af modellens tidshorisont (51 år).

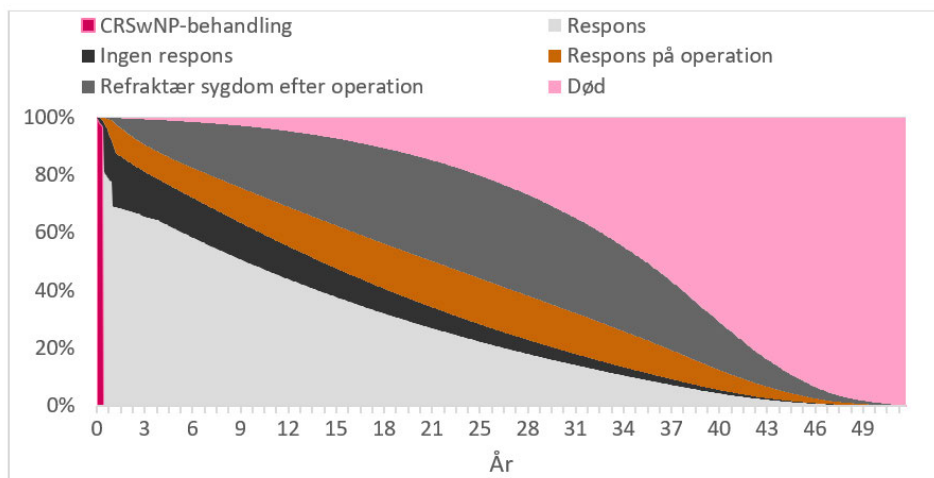
Det formodes, at der vil være flere, der mister behandlingsresponsen ved standardbehandlingen. Desuden forventes det, at responsen vil forsvinde hurtigere ved standardbehandlingen end ved behandlingen med mepolizumab, da en stor del af responsen må formodes at skyldes placeborespons, samt at effekten af systemisk kortikosteroid er kortvarig, hvilket også er tilfældet for en del patienter ift. FESS-operation.

Aftagende behandlingsrespons for standardbehandlingen alene:

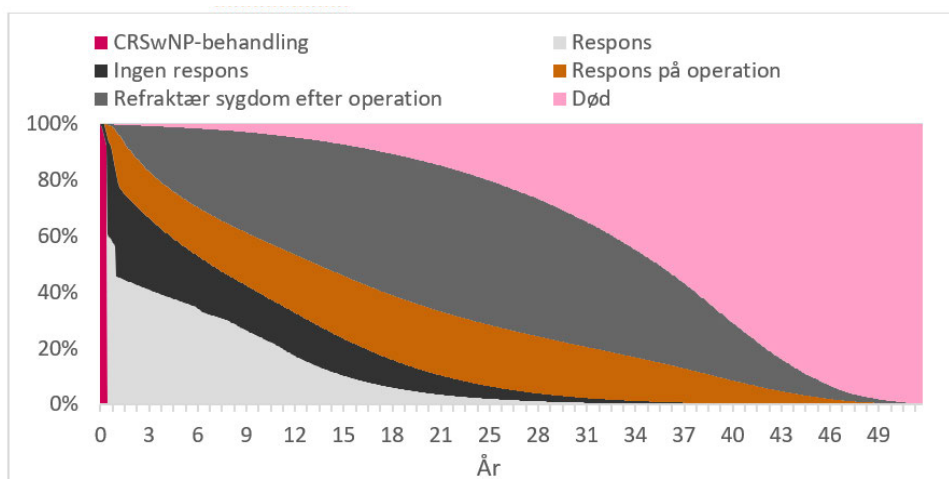
- 5 % mister respons efter år 1 og til og med år 5
- 10 % i år 6-10
- 15 % i år 11+

Figur 5 og Figur 6 illustrerer patienternes fordeling i stadier over modellens tidshorisont, når disse rater for aftagende behandlingsrespons anvendes.

Figur 3-4. Grafisk fremstilling af patienternes fordeling blandt helbredsstadier gennem model-lens tidshorizont inklusiv waning effect, mepolizumab



Figur 3-5. Grafisk fremstilling af patienternes fordeling blandt helbredsstadier gennem model-lens tidshorizont inklusiv waning effect, standardbehandling



Ventetid på FESS-operationer

I modellen er det muligt at inkludere ventetid på at få foretaget en FESS-operation, hvilket Medicinrådet vælger at gøre brug af, da der på nuværende tidspunkt generelt opleves ventetid på FESS-operationer. Ventetiden varierer dog meget fra region til region, men vurderes gennemsnitligt at være på 12 uger på tværs af regionerne. Derudover varierer ventetiden meget afhængigt af det pågældende tidspunkt og kan blive påvirket af forskellige samfundsfaktorer, som påvirker operationskapaciteten, og den er derfor ikke statistisk. Af den årsag undersøges forskellige ventetidens indflydelse på resultatet via en deterministisk følsomhedsanalyse.

Astma eksacerbationer

Virksomheden har inkluderet omkostninger samt fald i HRQoL forbundet med patienternes astma eksacerbationer. Medicinrådet vurderer, at det ikke er relevant at inkludere dette, da det må formodes, at det primært er patienter med svær astma, som oplever eksacerbationer. Disse patienter vil modtage behandling for deres astma i andet regi. For

de patienter, som har mildere grader af astma, er antallet af eksacerbationer ikke relevant at inddrage ift. vurderingen af mepolizumabs effekt til behandling af CRSwNP.

Død forbundet med FESS-operationer

Ud fra klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at det ikke er korrekt, at 0,01 % af patienterne dør ved hver foretaget FESS-operation, og vælger derfor at sætte dødeligheden forbundet med FESS-operationer til 0 %. Den foreslåede andel er dog så lille, at denne ændring ikke spiller nogen rolle for det endelige resultat af den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet vurderer, baseret på klinisk erfaring, at der er en lille andel på ca. 1 %, der får synspåvirkninger ved operation. Givet den lave risiko samt usikkerhed omkring graden af synspåvirkning er dette dog ikke inkorporeret i Medicinrådets analyse.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

For at kunne opgøre QALY-gevinster på en konsistent måde, benytter Medicinrådet som udgangspunkt helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) opgjort ved EQ-5D-5L, som derefter kan kobles med præferencevægte. I SYNAPSE-studiet er EQ-5D data ikke indsamlet. Ansøger estimerer i stedet livskvaliteten forbundet med behandlingen ved brug af det sygdomsspecifikke livskvalitetsmål SNOT-22, som de mapper til EQ-5D-3L. For at kunne beregne QALY-gevinsterne har ansøger koblet det mappede EQ-5D-3L data med præferencevægte fra den generelle befolkning i Canada. Derudover er der i SYNAPSE-studiet indsamlet data fra det generiske livskvalitetsværktøj SF-36, som er konverteret til SF-6D. For at kunne beregne QALY-gevinsterne ved hjælp af SF-6D data kobler ansøger data med præferencevægte for den generelle befolkning i UK.

Indsamling af SNOT-22 data

Mål for livskvalitet ved SNOT-22 blev indsamlet hver fjerde uge i SYNAPSE-studiet [30]. Patienterne blev bedt om, at besvare spørgeskemaet med basis i, hvordan de havde oplevet deres sygdom, symptomer og helbredstilstand i løbet af de sidste to uger. Der var generelt meget få patienter, som ikke udfyldte skemaet på de enkelte opfølgningstidspunkter. Således var der maksimalt manglende svar fra 5 % af patienterne i komparator-armen. Generelt var der flere patienter, der ikke svarede i komparator-armen end i mepolizumab-armen, og antallet, der ikke svarede, var lavest ved starten af studiet og blev gradvist højere.

Indsamling af SF-36 data

Livskvalitet målt ved SF-36 blev indsamlet i SYNAPSE-studiet i henhold til at kunne foretage økonomiske analyser og ikke som en del af den kliniske evaluering af mepolizumabs effekt. Mål for livskvalitet ved SF-36 blev indsamlet ved baseline og uge 4 og derefter hver ottende uge. Patienterne blev bedt om at besvare spørgeskemaet med basis i, hvordan de havde oplevet deres sygdom, symptomer og helbredstilstand i løbet af de sidste fire uger. Der var generelt meget få patienter, som ikke udfyldte skemaet på de enkelte opfølgningstidspunkter. Således var der maksimalt manglende svar fra 3 af patienterne i komparator-armen.

3.3.1 Mapping af helbredsrelateret livskvalitet

Mapping fra SNOT-22 til EQ-5D-3L

Mapping-studiet, der tilbyder forskellige modeller til at mappe data fra SNOT-22 til EQ-5D-3L, inkluderede 232 patienter med CRSwNP, som skulle til at gennemgå en operation for CRSwNP med en baselineværdi for SNOT-22 på 42,5 (SD 22,2) [30]. Patienterne besvarede både SNOT-22 og EQ-5D-3L spørgeskemaerne.

I EQ-5D-3L kan patienterne besvare spørgsmålene med følgende svarmuligheder: Intet problem, nogle problemer og ekstreme problemer, hvilket samlet set kan genere 243 helbredsstadier. Der var meget få svar i kategorien ”ekstreme problemer”.

Dertil koblede studiet de fundne helbredsstadier til tidligere benyttede canadiske præferencevægte for at beregne patienternes HRQoL. Studiet undersøgte tre forskellige korrelationsmatrixer. Den bedste korrelation, hvor enkelt-spørgsmålene fra SNOT-22 blev benyttet til at estimere HRQoL, viste kun moderate korrelationer (korrelationskoefficient 0,34) imellem de to spørgeskemaer. Den bedste overensstemmelse mellem de to spørgeskemaer blev fundet på spørgsmål, der omhandlede smerte. EQ-5D-3L værktøjet havde begrænset sensitivitet ift. at detektere indvirkning på livskvalitet ved de sygdoms-specifikke symptomer blandt patienterne.

I Tabel 3-5 ses den gennemsnitlige HRQoL indsamlet vha. SNOT-22 og mappet til EQ-5D-3L for alle patienterne ved opstart af SYNAPSE-studiet.

Tabel 3-5. Baseline HRQoL baseret på EQ-5D-3L

	HRQoL	Reference
Baseline, EQ-5D-3L		[13,30]

Mapping fra SF-36 til SF-6D

Udover SNOT-22 scorer blev der i SYNAPSE-studiet også indsamlet livskvalitetsdata med et SF-36-spørgeskema, som beskrevet i afsnit 2.4.3.

SF-36 er et generisk værktøj, men kan ikke benyttes til at opsummere præference-baseret livskvalitet. Ansøger har derfor benyttet en publiceret metode, som overordnet set reducerer kompleksiteten af SF-36 samt inkorporerer præferencevægtning af resultaterne fra spørgeskemaet for at kunne beregne QALY [31]. Dette kaldes SF-6D. I SF-6D er antallet af domæner reduceret fra otte til seks ved at fjerne domænet, relateret til den generelle helbredstilstand, og reducere de to domæner vedr. begrænsninger, forårsaget af hhv. fysisk og mental påvirkning, til ét samlet domæne. De seks domæner i SF-6D har forskellige niveauer ift. svarmuligheder rangerende fra 2-6. Det er muligt at bruge den enkelte patients svar fra SF-36 til at genere SF-6D data, hvis alle de 10 enheder benyttet i SF-6D er besvaret på SF-36 skemaet.

I alt er 249 helbredsstadier (rangerende fra mild, moderat til svær) fra SF-6D blevet vurderet af 611 repræsentative personer for den generelle befolkning i UK. Vurderingen er

sket via standard gamble³. Generelt forudså modellerne bedre helbredsstadier vedr. godt helbred end dårligt helbred. Den bedste model for konversionen (som også delvist tog højde for interaktionseffekter) resulterede i en R² (forklaringsgrad) på 0,53, men selv denne model medfører, at de dårligste helbredsstadier ved SF-6D vurderes bedre, end registeret data på SF-36 viser, de reelt er. Dertil kommer, at der er inkonsistens mellem nogle af koefficienterne for nogle af de øverste niveauer ved de forskellige SF-6D dimensioner.

Tabel 3-6. Baseline HRQoL baseret på SF-6D

	HRQoL	Reference
Baseline, SF-6D		[13,31]

Medicinrådets vurdering af anvendt værktøj til opgørelsen af HRQoL

Medicinrådet vurderer, at den periode, patienterne bliver bedt om at forholde sig til i spørgeskemaerne (2 uger i SNOT-22 og 4 uger i SF-36) overordnet er passende. Det er dog svært at vælge en objektiv periode, der passer optimalt til at opfange alt væsentligt for alle patienter, da patientgruppen er heterogen, og nogle patienter vil have udtalte kroniske symptomer, hvorimod andre patienter vil have akutte og kortvarige symptomudbrud.

Medicinrådet bemærker, at baseline HRQoL fra EQ-5D-3L-mappingen fra SNOT-22 data er meget lav for patientpopulationen (0,53). Til sammenligning er den gennemsnitlige HRQoL for den generelle danske befolkning 0,90 [32]. En tidligere opgørelse af CRSwNP patienters livskvalitet på SF-36 spørgeskemaet viste, at patienter med CRSwNP i gennemsnit scorer 10-20 % lavere på de otte sub-skalaer af SF-36 livskvalitetsopgørelsen sammenlignet med den generelle befolkning [8]. Baseline HRQoL baseret på SF-6D er dermed mere realistisk ift. forventningen for den givne patientpopulation, end baseline HRQoL baseret på SNOT-22 mappingen, se Tabel 3-5 og Tabel 3-6.

SF-36 er desuden konverteret til SF-6D data med en væsentlig bedre korrelation, end den der opnås ved mappingen af SNOT-22 til EQ-5D-3L. Baseret på ovenstående vælger Medicinrådet at benytte HRQoL-data udledt fra SF-6D i hovedanalysen.

Medicinrådet bemærker dog også, at der ved SF-6D-data er inkonsistens blandt nogle af estimerne, samt at de dårligste helbredsstadier ved SF-6D vurderes at være i bedre helbred, end registeret data på SF-36 viser, at de reelt er.

Der er ved ingen af studierne anvendt danske præferencevægte, hvilket ellers er at foretrække.

Grundet de væsentlige usikkerheder forbundet ved begge metoder foretager Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor HRQoL data fra EQ-5D-3L anvendes.

³ Standard gamble er en klassisk metode byggende på forventet nytteteori. Den har til formål at måle eventuelle fald i nytte/livskvalitet forbundet med forskellige helbredsstadier ved at observere villigheden til at acceptere en vis risiko for død for at undgå helbredstilstanden.

HRQoL anvendt i modellen

Alle patienter har ved modelstart den samme baseline HRQoL, som baserer sig på et samlet gennemsnit fra begge behandlingsarme ved studiestart, se Tabel 3-7. Alle HRQoL i modellen modelleres løbende som ændringer fra baseline.

HRQoL gevinst forbundet med operation udledes også fra SYNAPSE-studiet ved at opgøre forskellen i HRQoL før operation med HRQoL tre måneder efter operation.

Baseline HRQoL og HRQoL gevinsten ved FESS-operation er begge uafhængige af, hvilken behandling man får, og afrapporteres derfor særskilt i Tabel 3-7.

Tabel 3-7. HRQoL for hele populationen uafhængig af behandling, SF-6D

	HRQoL (95 % CI)	Antal patienter	Reference
Baseline			SYNAPSE [13,31]
HRQoL gevinst ved FESS-operation			SYNAPSE [13]

HRQoL gennem modellen modelleres for alle patienterne med en mixed model for repeated measures. Baseret på modellen estimeres ændringerne fra baseline for standardbehandlingen samt forskelle mellem mepolizumab og standardbehandling med *least squares means*.

Da behandlingsresponsen først opgøres i uge 24, bliver CFB fra behandlingsstart og indtil uge 24 opgjort samlet for hele mepolizumab behandlingsarmen samt samlet for hele standardbehandlingsarmen, se hhv. Tabel 9-1 og Tabel 9-2.

For standardbehandling alene bliver HRQoL udregnet ved at lægge CFB ved standardbehandling til baseline HRQoL. Eksempel for uge 4:

$$HRQoL, \text{standadbehandling}_{Uge\ 4} = \text{Baseline HRQoL} + CFB_{Uge\ 4} =$$

HRQoL for mepolizumab i kombination med standardbehandling bliver regnet ved at lægge forskellen fra standardbehandlingen i CFB på hvert tidspunkt til HRQoL for standardbehandlingsarmen. Eksempel for uge 4:

$$\begin{aligned} HRQoL, \text{mepolizumab}_{Uge\ 4} &= \text{Baseline HRQoL} + CFB_{Uge\ 4} \\ &+ \text{Ændring fra standardbehandling}_{Uge\ 4} \\ &= \end{aligned}$$

I uge 24 bliver det vurderet, om patienterne i hver behandlingsarm responderer på behandlingen, og alle patienter bliver klassificeret som respondere og ikke-respondere. Fra uge 24 og frem bliver HRQoL for respondere modelleret for hver behandlingsarm som ændring i HRQoL fra baseline som observeret i SYNAPSE. Patienter, der ikke responderer

på behandlingen med mepolizumab, antages at have samme HRQoL som ikke-respon-
dere i standardbehandlingsarmen.

Da den sidste vurdering i SYNAPSE-studiet fandt sted i uge 52, antager ansøger, at HRQoL
observeret i uge 52 er konstant i resten af modellens tidshorisont.

HRQoL for hver behandlingsarm opgjort for hvert vurderingstidspunkt kan ses af bilag
9.1.

Alle HRQoL-værdier er blevet aldersjusteret.

Fald i HRQoL

Ansøger har inkluderet fald i HRQoL ved FESS-operation som følge af en "non-packing"-
procedure⁴ som listet i Tabel 3-8. Faldet i HRQoL er modelleret til at falde i samme cyklus
som operationen.

Tabel 3-8. Fald i HRQoL

	Fald i HRQoL	Reference
FESS-operation	0,028	Stern-Shavit et al. (2007) [33]

Medicinerådets vurdering af HRQoL anvendt i modellen

Medicinerådet accepterer ansøgers metode til opgørelse af HRQoL igennem modellens
forskellige helbredsstadier, men fremhæver, at det er urealistisk at antage, at alle, der
har behandlingsrespons i uge 52, vil fortsætte med at respondere, indtil de dør. Derfor
foretager Medicinerådet treatment waning effekt analyser for at modellere en mere retvi-
sende behandlingstidslængde.

Ift. HRQoL-gevinst ved FESS- operation, vurderer Medicinerådet, at denne er noget lav.
Dette kan dog være forårsaget af, at patienternes livskvalitet først følges op 3 måneder
efter operation. Dertil er der nogen sandsynlighed for, at operation ikke bedrer alle pati-
enternes symptomer, f.eks. kan FESS-operation også medføre reduceret lugtesans.

3.4 Omkostninger

Ansøger har i analysen inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, ad-
ministrationsomkostninger, patientomkostninger samt omkostninger til orale kortikoste-
roider samt omkostninger til antibiotika.

⁴ Packing er en procedure, hvor blødning håndteres ved at påføre tryk med gaze. Dette har vist sig at medføre
utilsigtet forsinkelse af heling efter operation, hvorfor der nu anvendes andre metoder hertil ved "non-pack-
ing-procedurer".

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Mepolizumab administreres subkutant én gang hver fjerde uge, og dosis forventes at være 100 mg pr. administration. Ansøger har estimeret lægemiddelpriserne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Der indgår ikke lægemiddelomkostninger forbundet med standardbehandlingen i modellen, fordi omkostningerne herved antages at være ens i de to behandlingsarme.

Omkostninger forbundet med orale kortikosteroider

Omkostninger forbundet med orale kortikosteroider (OKS) er inkluderet i modellen som et besøg hos den praktiserende læge samt behandling med prednison. Ansøger antager, at patienten vil modtage prednison á 10 mg i 1-2 uger til en enhedsomkostning á 36,38 kr.

OKS-forbrug opdelt på behandlingsarm og -tidspunkt er udledt fra SYNAPSE-studiet og fremgår af Bilag 9.7.

Omkostninger forbundet med antibiotikabehandling

Ansøger har i den sundhedsøkonomiske analyse også inkluderet omkostninger til antibiotikabehandling, hvis patienten oplever opblussen af symptomer. Omkostninger til antibiotikabehandling er inkluderet som en 3-dags behandling med 500 mg azithromycin én gang dagligt til en pris á 9,20 kr.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), som fremgår af Tabel 3-9.

Tabel 3-9. Anvendte lægemiddelpriser i den sundhedsøkonomiske analyse, SAIP (maj, 2022)

Lægemiddel	Styrke	Enhed	Pakning	Lægemiddelpris [DKK]	Reference
Mepolizumab	100	mg	1 stk. pen	██████	Amgros
Mepolizumab	100	mg	1 stk. sprøjte	██████	Amgros

Medicinrådet opdaterer prisen på prednison til 56,38 kr. i SAIP for 5 mg.

Det er Medicinrådets vurdering, at der i dansk klinisk praksis ikke rutinemæssigt benyttes antibiotikabehandling til behandling af CRSwNP, hvorfor Medicinrådet ser bort fra omkostninger til antibiotikabehandling i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til et hospitalsbesøg forud for behandlingsstart, hvor patienten har en konsultation med en læge.

Ansøger antager, at patienterne vil modtage de første tre indsprøjtninger med mepolizumab på hospitalet af en sygeplejerske, som også vil give instruktion omkring indsprøjtning. Herefter antages patienten selv at administrere behandlingen hjemme.

Når patienten overgår til selvadministration, vil der det første år være kontrolbesøg hos en læge ved uge 16, 24 og 48. Derefter vil der være to hospitalsbesøg årligt, hvor der vil være behandlingsmonitorering af en læge.

Ansøger værdisætter ressourceforbruget forbundet med indsprøjtninger, instruktioner samt kontrolbesøg på hospitalet med en samlet DRG-takst, som vist i Tabel 3-10.

En gang årligt vil der blive foretaget en blodprøve, hvilket antages at være dækket af DRG-taksten anvendt ved det ambulante lægebesøg.

I forbindelse med FESS-operationen er der inkluderet omkostninger til selve indgrebet og til en CT-scanning forud for proceduren. Ved omkostninger forbundet med kirurgiske komplikationer sondres der mellem de komplikationer, der kræver reoperation, betydelige komplikationer, så som hovedpine og migræne, og mindre komplikationer, der kræver et ambulante besøg. Til at estimere de forskellige omkostninger forbundet med FESS-operationerne anvender ansøger DRG-takster, se Tabel 3-11.

Tabel 3-10. Behandlingsspecifikke enhedsomkostninger anvendt til estimering af hospitalsomkostninger

Behandling	Tidspunkt	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	I alt [DKK]	Reference
Standardbehandling	Behandlingsopstart, år 1	0	0	0	Antagelse
	Monitore-ring, år 2+	0	0	0	Antagelse
Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Behandlingsopstart, år 1	7	1.364	9.548	DRG (2022) 03MA09
	Monitore-ring, år 2+	2	1.364	2.728	DRG (2022) 03MA09

Tabel 3-11. Enhedsomkostninger forbundet med operation

Behandling	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
FESS-operation	25.681	DRG (2022) 03MP16 næse-operation, kategori 1
Operationskomplikationer - Revision	2.217	DRG (2022) 03MA98 MDC03 dagsgruppe, patienter mindst 7 år (DR040 næseblod)
Betydelige operationskomplikation	3.618	DRG (2022) 01MA98 MDC03 1-dagsgruppe patienter mindst 7 år (DG439 migræne UNS)
Mindre operationskomplikation	1.364	DRG (2022) 03MA09 DJ330 næsepolypper

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har opdateret DRG-taksterne fra 2021 til 2022-takster.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til opgørelse af hospitalsomkostninger.

3.4.3 Administrationsomkostninger

Ansøger antager, at 85 % af patienterne vil selvadministrere behandlingen med mepolizumab derhjemme efter de tre opstartsbehandlinger på hospitalet. Det er antaget, at der ikke er nogle administrationsomkostninger forbundet med indsprøjtningerne hjemme hos patienten.

Ansøger antager, at omkostningerne forbundet med de tre første indsprøjtninger og instruktioner på hospitalet er dækket af den anvendte DRG-takst under behandlingsopstart, jf. Tabel 3-10.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har ikke foretaget ændringer i ansøgers tilgang til opgørelsen af administrationsomkostninger.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet bivirkninger i deres hovedanalyse, da de argumenterer for, at der ikke er væsentlige forskelle i forekomsten mellem de patienter, som får mepolizumab sammen med standardbehandling, og de, der får standardbehandling alene. Ansøger har dog i den indsendte model inkluderet et scenarie, hvor omkostninger og fald i HRQoL ved forekomst af bivirkninger er inkluderet.

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med operationskomplikationer ved FESS-operationer, som beskrevet i afsnit 3.4.2 og vist i Tabel 3-11.

Medicinerådets vurdering

Som beskrevet under Medicinerådets vurdering i afsnit 2.5 vurderer Medicinerådet, at sikkerhedsprofilen for mepolizumab tillagt standardbehandling, som det fremgår af SY-NAPSE-studiet, overordnet svarer til sikkerheden ved standardbehandling alene, hvorfor bivirkninger ikke inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.4.5 Patientomkostninger

Til at estimere patient- og transportomkostninger anvender ansøger enhedsomkostninger fra Medicinerådets katalog for enhedsomkostninger [34].

Patientomkostningerne er estimeret på baggrund af antallet af besøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet samt transporttid. Ansøger antager, at patienter i behandling med mepolizumab i gennemsnit bruger seks timer i forbindelse med kontrolbesøg på hospitalet det første år og ligeledes seks timer på transporttid til og fra hospitalet. I de efterfølgende år antager ansøger, at patienterne i behandling med mepolizumab i gennemsnit bruger en time på kontrolbesøg på hospitalet og en time på transport til og fra hospitalet.

Ansøger inkluderer ikke patient- og transportomkostninger ved standardbehandlingen.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og en transportomkostning på 100 DKK pr. time.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at seks timer afsat til patienternes administration af lægemidlet det første år er underestimeret, og at patienterne nærmere vil bruge ti timer i forbindelse med administrationen af mepolizumab-behandlingen det første år. Det samme gælder sig gældende for transporttiden, som Medicinerådet vurderer til otte timer det første år.

I de efterfølgende år vurderer Medicinerådet, at patienterne i behandling med mepolizumab vil have et tidsforbrug i forbindelse med de to årlige kontrolbesøg på hospitalet svarende til gennemsnitligt tre timer samt to timers transporttid.

Medicinerådet opdaterer enhedsomkostninger forbundet med patient- og transportomkostninger til hhv. 181 kr. og 140 kr. pr. time svarende til priserne i Medicinerådets katalog for enhedsomkostninger for 2022 [34].

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Ændringerne, som Medicinerådet har foretaget fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 3-12.

Table 3-12. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Anvendt responsanalyse	NPS \geq 1-point og/eller NOS \geq 3-point	SNOT-22 \geq 8,9-point	Afsnit 2.4.5 og 3.2
Astma eksacerbationer	Virksomheden har inkluderet omkostninger samt fald i HRQoL vedr. patienternes astma eksacerbationer	Medicinrådet undlader at inkludere astma eksacerbationer i den sundhedsøkonomiske analyse	Afsnit 3.2
Ventetid på FESS-operation	Ingen ventetid på FESS-operation	12 ugers ventetid	Afsnit 3.2
HRQoL	Mappet EQ-5D-3L-data	SF-6D data	Afsnit 3.3.1
Inkluderede omkostninger	Lægemedielomkostninger, hospitalsomkostninger, administrationsomkostninger, patient- og transportomkostninger år 1, omkostninger til oral kortikosteroid, astma eksacerbationer og antibiotika	Lægemedielomkostninger, hospitalsomkostninger, administrationsomkostninger, patient- og transportomkostninger alle år og omkostninger til oral kortikosteroid	Afsnit 3.4
Patient- og transportomkostninger	Afsat 6 timer til hhv. Patient- og transportomkostninger ved behandling med mepolizumab i år 1, og 1 time til hhv. patient- og transportomkostninger i de efterfølgende år	Afsat hhv. 10 og 8 timer til patient- og transportomkostninger ved behandling med mepolizumab i år 1, og hhv. 3 og 2 timer til patient- og transportomkostninger i de efterfølgende år	Afsnit 3.4.7
Behandlingsrespons	Andelen af patienter, der responderer på behandlingen ved uge 52, antages at respondere i resten af modellens tidshorisont	Inkluderer desuden en ekstra hovedanalyse med aftagende behandlingsrespons gennem modellens tidshorisont	Afsnit 3.2

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse uden *waning effects*

I Medicinrådets hovedanalyse, hvor patienterne har uændret behandlingsrespons efter uge 52 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af mepolizumab til [REDACTED] QALY, mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK.

Udføres analysen med AIP fremfor SAIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 1.553.000, hvilket resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3-13.

Den gennemsnitlige behandlingstid i mepolizumab-armen opgøres til godt 23 år, og ved standardbehandlingsarmen 15,5 år.

QALY-gevinsten er genereret ved den ekstra livskvalitet patienterne, i behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling, oplever, grundet mindsket symptombyrde, sammenlignet med patienterne i standardbehandling alene.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3-13.

Det ses af Tabel 3-13, at lægemiddelomkostningerne er langt den største udgift forbundet med behandlingen med mepolizumab. Den eneste lægemiddeludgift forbundet med standardbehandlingen er OKS, hvilket er udgør en meget lille udgift. Hospitalsomkostningerne er lave, da disse omkostninger kun genereres af FESS-operationer, og der ikke er monitoreringsbesøg med standardbehandling.

Tabel 3-13. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med standardbehandling, uden waning effects, diskonterede tal

	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Standardbehandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	142.450	40.497	101.953
Patientomkostninger	38.955	0	38.955
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår ⁵	19,8	19,8	0
Totale QALY	██████████	██████████	██████████
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		██████████	

3.6.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse med waning effects

Som beskrevet i afsnit 3.2 finder Medicinrådet det urealistisk, at alle patienter, der har behandlingsrespons ved uge 52, fortsætter med at respondere i resten af modellens tidshorizont på 51 år (eller til patienterne dør). Derfor foretages en analyse med aftagende behandlingsrespons. Da der ikke forelægger evidens til at understøtte passende rater for den aftagende behandlingsrespons, foretages der en følsomhedsanalyse, hvor Medicinrådet antager andre rater for aftagende behandlingsrespons.

I Medicinrådets analyse med aftagende behandlingsrespons i begge arme estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af mepolizumab til ██████████ QALY, mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient bliver ca. ██████████ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ██████████ DKK.

Udføres analysen med AIP fremfor SAIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 1.027.000, hvilket resulterer i en ICER på ca. ██████████ DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets analyse med aftagende behandlingsrespons (*waning effect*) er præsenteret i Tabel 3-13.

Når der indregnes aftagende behandlingsrespons i modellen, bliver den gennemsnitlige behandlingsslængde i mepolizumab-armen godt 13,5 år, og ved standardbehandlingsarmen godt 5 år.

⁵ Da leveår også diskonteres, er dette tal lavere end den totale tidshorizont for analysen.

Det ses af Tabel 3-13, at både omkostninger og effekter falder for mepolizumab, når der implementeres rater for aftagende behandlingsrespons. At effekterne falder i begge arme skyldes, at færre opnår behandlingsrespons. At de samlede omkostninger falder for mepolizumab-armen skyldes, at det er lægemiddelomkostningerne, der driver de samlede omkostninger, og de patienter der ikke opnår respons, ophører behandlingen. Omkostningerne forbundet med standardbehandlingen stiger, da flere får foretaget FESS-operationer, når de ikke opnår behandlingsrespons. Dette ses også i mepolizumab-armen, men opvejes af faldet i behandlingsrelaterede hospitalsomkostninger.

Tabel 3-14. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med aftagende behandlingsrespons, *waning effects*, diskonterede tal

	Mepolizumab i kombination med standardbehandling	Standardbehandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██████████	█	██████████
Hospitalsomkostninger	121.611	58.226	63.385
Patientomkostninger	23.865	0	23.865
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	19,8	19,8	0
Totale QALY	██████████	██████████	██████████
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		██████████	

3.6.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udført en række forskellige følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre undersøges. Som udgangspunkt anvender ansøger det øvre og nedre konfidensinterval til at variere parametrene i følsomhedsanalyserne. Den eneste følsomhedsanalyse, ansøger ikke har foretaget på baggrund af et konfidensinterval, er prisen pr. dosis mepolizumab, hvor ansøger i stedet har benyttet en variation på +/-10 %. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante, fordi de belyser de mest usikre estimater eller betydningen af de estimater, der har størst indflydelse på resultatet. Desuden vælger Medicinrådet at udføre følgende følsomhedsanalyser:

- en følsomhedsanalyse, hvor responsanalysen baseres på NPS ≥ 1 og/eller NOS ≥ 3 point
- en følsomhedsanalyse, hvor andelen, der opnår respons, delvist baseres på en forbedring på SNOT-22 ≥ 12 point, som beskrevet i afsnit 3.2
- en følsomhedsanalyse, hvor raterne for aftagende behandlingsrespons sættes for både mepolizumab og standardbehandlingen
- en følsomhedsanalyse, hvor ventetiden på FESS-operationer varieres
- en følsomhedsanalyse, hvor HRQoL data fra EQ-5D-3L anvendes.

Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 3-15 for Medicinrådets hovedanalyse uden aftagende behandlingsrespons og i Tabel 3-16 for Medicinrådets subanalyse med aftagende behandlingsrespons.

Tabel 3-15. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen uden *waning effects*, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■	■	■
	Nedre 95 %-konfidensinterval		■	■	■

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Mepolizumab andel af respondere uge 24 (v. SNOT -22 \geq 8,9)	Øvre 95 %-konfidensinterval	Undersøge resultaternes følsomhed overfor responsandelen	■	■	■
Standardbehandling andel af respondere uge 24 (v. SNOT-22 \geq 8,9)	Nedre 95 %-konfidensinterval	Undersøge resultaternes følsomhed overfor responsandelen	■	■	■
	Øvre 95 %-konfidensinterval		■	■	■
HRQoL gevinst ved FESS-operation (v. SF-6D)	Nedre 95 %-konfidensinterval	Der er usikkerhed forbundet ved denne værdi	■	■	■
	Øvre 95 %-konfidensinterval		■	■	■
Ventetiden på FESS-operationer	Ingen ventetid	Der er stor variation i ventetiden i de forskellige regioner samt over tid	■	■	■
	1 års ventetid		■	■	■

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Aftagende behandlingsrespons	Mepolizumab: 5 % i år 2-3, 10 % i år 4+. Standardbehandling: 10 % i år 2 til og med år 5, 15 % i år 6-10, 20 % i år 11+	Det er usikkert, hvor mange der mister deres behandlingsrespons i løbet af modellen	■	■	■
Aftagende behandlingsrespons	Aftagende behandlingsrespons som foreslået ved mepolizumab, ingen aftagende behandlingsrespons ved standardbehandling	Det er usikkert, hvor mange der mister deres behandlingsrespons i løbet af modellen	■	■	■
Aftagende behandlingsrespons	Aftagende behandlingsrespons som foreslået ved standardbehandling, ingen aftagende behandlingsrespons ved behandling med mepolizumab	Det er usikkert, hvor mange der mister deres behandlingsrespons i løbet af modellen	■	■	■
Responsopgørelse	Baseret på NPS ≥ 1 og/eller NOS ≥ 3 point	Undersøge betydningen af at benytte en anden responsopgørelse	■	■	■
Responsandele	Baseres på en forbedring på SNOT-22 ≥ 12 point	Effekten på resultatet undersøges, da Medicinrådet egentlig ønskede at opbygge responsanalysen på baggrund af SNOT-22 ≥ 12 point	■	■	■

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
HRQoL data	EQ-5D-3L data anvendes	Der er usikkerhed forbundet med begge opgørelser af HRQoL	■	■	■

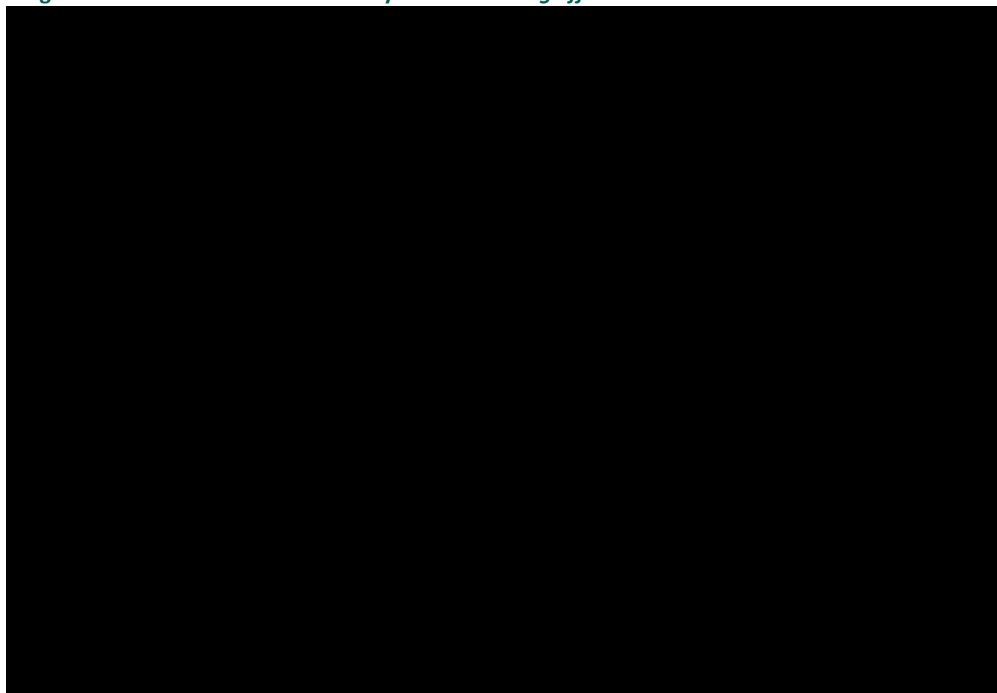
Table 3-16. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen med *waning effects*, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■	■	■
Mepolizumab andel af respondere uge 24 (v. SNOT-22 \geq 8,9)	Nedre 95 %-konfidensinterval	Undersøge resultaternes følsomhed overfor responsandelen	■	■	■
	Øvre 95 %-konfidensinterval		■	■	■
Standardbehandling andel af respondere uge 24 (v. SNOT-22 \geq 8,9)	Nedre 95 %-konfidensinterval	Undersøge resultaternes følsomhed overfor responsandelen	■	■	■
	Øvre 95 %-konfidensinterval		■	■	■
HRQoL gevinst ved FESS-operation (v. SF-6D)	Nedre 95 %-konfidensinterval	Der er usikkerhed forbundet ved denne værdi	■	■	■
	Øvre 95 %-konfidensinterval		■	■	■
Ventetiden på FESS-operationer	Ingen ventetid		■	■	■

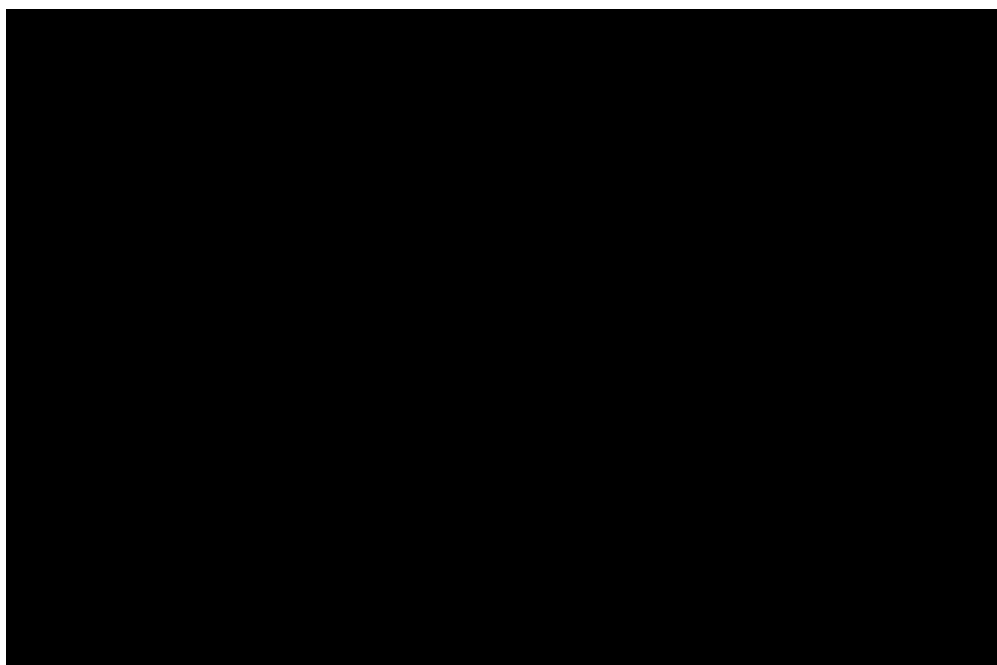
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	1 års ventetid	Der er stor variation i ventetiden i de forskellige regioner samt over tid	■	■	■
Aftagende behandlingsrespons	Mepolizumab: 5 % i år 2-3, 10 % i år 4+. Standardbehandling: 10 % i år 2 til og med år 5, 15 % i år 6-10, 20 % i år 11+	Det er usikkert, hvor mange der mister deres behandlingsrespons i løbet af modellen	■	■	■
Aftagende behandlingsrespons	Aftagende behandlingsrespons som foreslået ved mepolizumab, ingen aftagende behandlingsrespons ved standardbehandling	Det er usikkert, hvor mange der mister deres behandlingsrespons i løbet af modellen	■	■	■
Aftagende behandlingsrespons	Aftagende behandlingsrespons som foreslået ved standardbehandling, ingen aftagende behandlingsrespons ved behandling med mepolizumab	Det er usikkert, hvor mange der mister deres behandlingsrespons i løbet af modellen	■	■	■
Responsopgørelse	Baseret på NPS ≥ 1 og/eller NOS ≥ 3 point	Undersøge betydningen af at benytte en anden responsopgørelse	■	■	■

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Responsandele	Baseres på en forbedring på SNOT-22 \geq 12 point	Effekten på resultatet undersøges, da Medicinrådet egentlig ønskede at opbygge responsanalysen på baggrund af SNOT-22 \geq 12 point	■	■	■
HRQoL data	EQ-5D-3L data anvendes	Der er usikkerhed forbundet med begge opgørelser af HRQoL	■	■	■

Figur 3-6. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på mepolizumab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse uden *waning effects*



Figur 3-7. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på mepolizumab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse med *waning effects*



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes plausible sandsynlighedsfordelinger som input for modellens enkelte inputs fremfor at benytte konkrete punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange ved

brug af Monte Carlo-simulering for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

Ansøger har foretaget en PSA med 5.000 simuleringer.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som andel med behandlingsrespons, HRQoL-værdier, operationsandele samt omkostninger forbundet med behandlingerne.

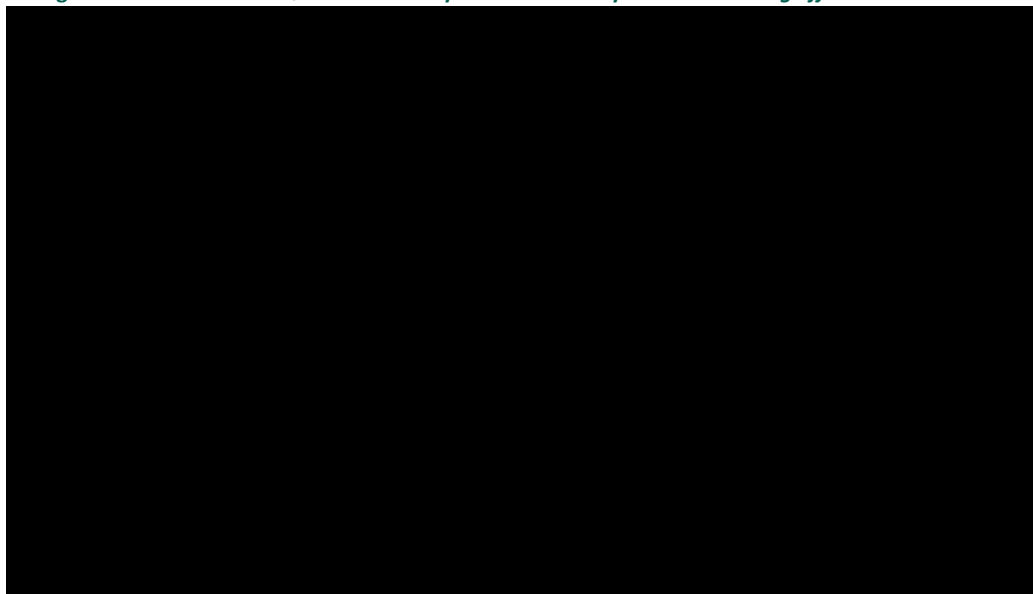
Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang og valg af inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger, men foretager PSA'en på baggrund af Medicinerådets to hovedanalyser.

Medicinerådet præsenterer spredningen for PSA-resultaterne i Figur 9, mens Figur 10 præsenterer sandsynligheden for, at mepolizumab vil være omkostningseffektiv givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY, baseret på resultaterne præsenteret i Figur 9.

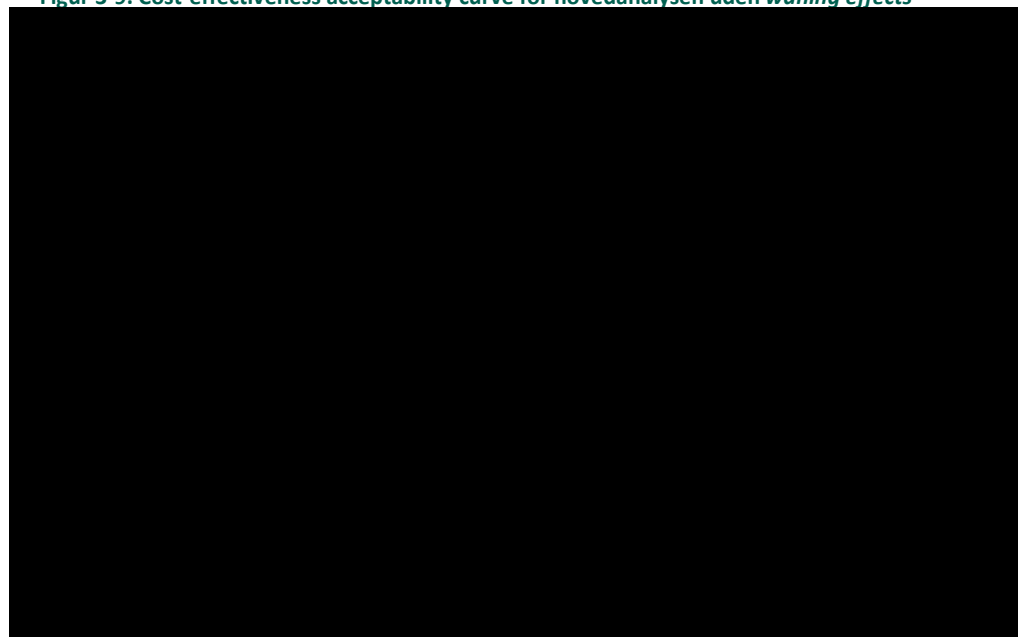
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder, såsom hvornår patienterne mister behandlingsrespons, og om der benyttes HRQoL-værdier fra EQ-5D-3L eller SF-6D etc. Resultaterne af PSA bør derfor kun ses som et værktøj, der belyser sikkerheden i resultaterne på baggrund af parameterusikkerheden, og den skal derfor altid ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

Fra PSA'en kan det ses, at usikkerheder i modellen bidrager moderat til estimerne. Således forudsiger PSA'en for Medicinerådets hovedanalyse uden *waning effects*, at den samlede QALY-gevinst vil være imellem [redacted] QALY, og at de inkrementelle omkostninger vil være imellem [redacted] og dermed vil ICER'en være imellem [redacted] DKK med en forudsigtelse på en ICER på [redacted] DKK. For hovedanalysen med *waning effects* bliver resultatet af PSA'en, at den samlede QALY-gevinst vil være imellem [redacted] QALY, og at de inkrementelle omkostninger vil være imellem [redacted] DKK, hvilket medfører at ICER'en kan være mellem [redacted] DKK. PSA'en for Medicinerådets hovedanalyse med *waning effects* forudsiger en ICER'er på [redacted] DKK.

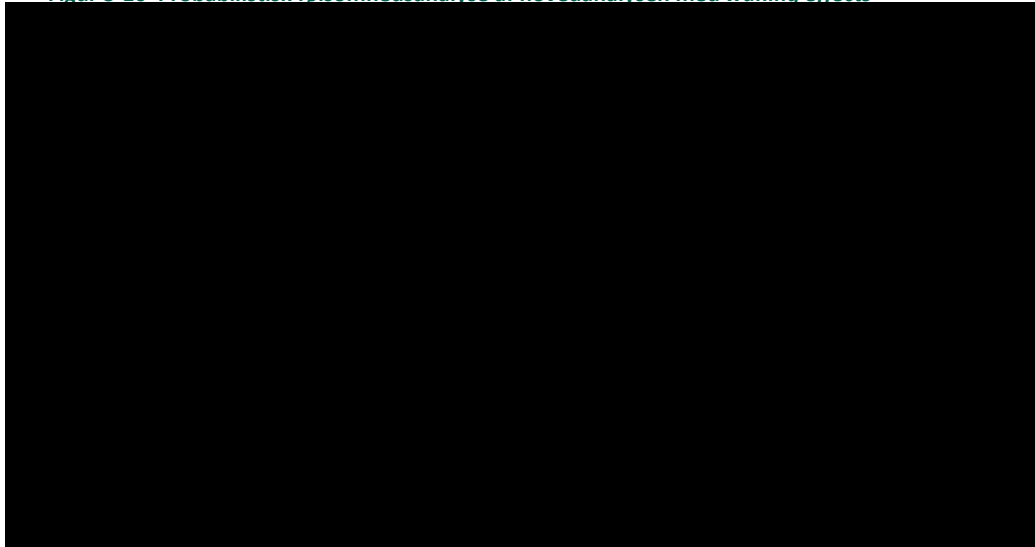
Figur 3-8. Probabilistisk følsomhedsanalyse af hovedanalysen uden *waning effects*



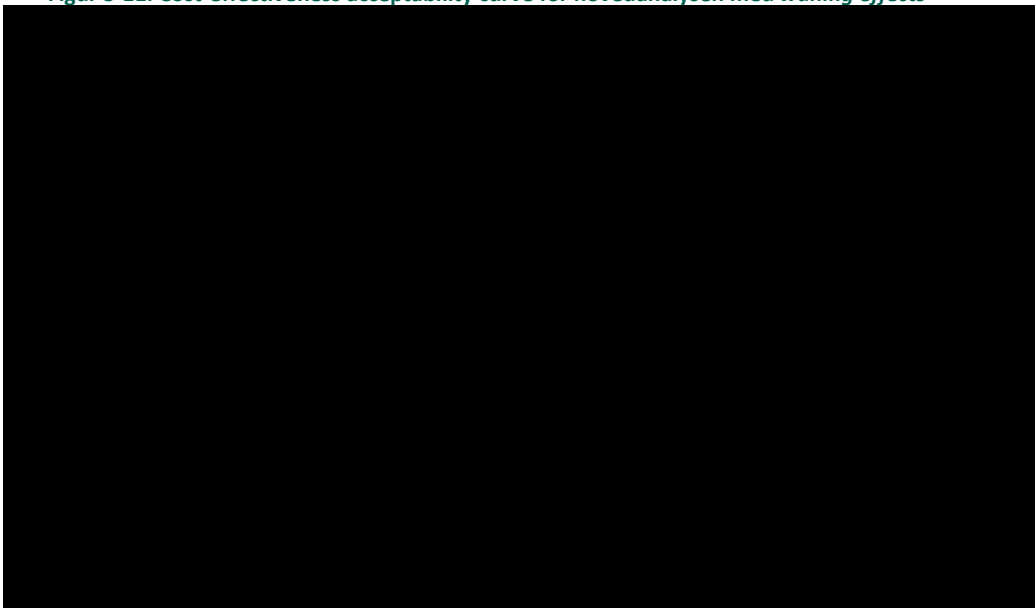
Figur 3-9. Cost-effectiveness acceptability curve for hovedanalysen uden *waning effects*



Figur 3-10 Probabilistisk følsomhedsanalyse af hovedanalysen med *waning effects*



Figur 3-11. Cost-effectiveness acceptability curve for hovedanalysen med *waning effects*



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år baserer sig henholdsvis på et scenarie, hvor mepolizumab vil blive anbefalet som mulig standardbehandling til patienter med svær CRSwNP samt et scenarie, hvor mepolizumab ikke anbefales som standardbehandling. Man ser derfor på følgende to scenarier:

- Mepolizumab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Mepolizumab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at 120 patienter årligt får re-operationer, og derfor muligvis kan drage nytte af behandling med mepolizumab. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at der vil være et markedsoptag på 35 % i 1. år, hvilket gradvist vil stige til 80 % i år 5. Hvis behandlingen ikke anbefales antager ansøger, at markedsoptaget for mepolizumab vil være på 0 %.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at 240 patienter forventes at være kandidater til behandling med mepolizumab til den pågældende indikation i det første år, og at der vil være 120 nye patienter hvert af de efterfølgende år, såfremt mepolizumab anbefales som ny standardbehandling, se Tabel 4-1.

Tabel 4-1. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Mepolizumab i kombination med standardbehandling	240	120	120	120	120
Standardbehandling	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Mepolizumab i kombination med standardbehandling	0	0	0	0	0
Standardbehandling	240	120	120	120	120

Medicinerådet er enige med ansøger i, at hvis mepolizumab ikke anbefales som ny standardbehandling, så vil markedsoptaget være på 0 %.

Medicinerådet har udført sin egen budgetkonsekvensanalyse, hvor patientantallet er ændret til 240 patienter i første år og 120 nye patienter i de efterfølgende år.

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- 240 patienter i det første år efter en anbefaling
- 120 nye patienter i de efterfølgende år.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af mepolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 i SAIP – baseret på Medicinerådets ekstra hovedanalyse med *waning effects*. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2. Hvis budgetkonsekvenserne i stedet estimeres på baggrund af Medicinerådets hovedanalyse uden aftagende behandlingsrespons, vil det resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] DKK i år 5 i SAIP.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 50 mio. DKK i år 5, og 54 mio. DKK, hvis det estimeres på baggrund af Medicinerådets hovedanalyse uden *waning effects*.

Budgetkonsekvenserne, hvis mepolizumab ikke anbefales, falder fra år 2 til år 3 for så derefter at stige igen. Dette skyldes, at de fleste omkostninger forbundet med standardbehandlingen er ifm. FESS-operationer, og der antages en væsentlig lavere andel årlige FESS-operationer efter uge 52, end hvad der blev observeret i SYNAPSE-studiet, jf. Tabel 3-1. Da der i den sundhedsøkonomiske model antages en ventetid på FESS-operation på 12 uger, vil andelen af FESS-operationer i de tre sidste cyklusser af år 1, blive skudt til år to, hvorfor omkostningerne er højere i år to end i år 3. At omkostningerne stiger igen skyldes, at flere patienter får FESS-operationer over tid.

Tabel 4-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling reducerer patienternes nasal polyp score, NPS, sammenlignet med standardbehandling alene og reducerer dermed patienternes sygdomsbyrde. Dertil forbedrer mepolizumab i kombination med standardbehandling patienternes livskvalitet opgjort ved det sygdomsspecifikke spørgeskema SNOT-22 sammenlignet med standardbehandling alene.

Behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling er forbundet med relativt få samt milde bivirkninger sammenlignet med standardbehandling alene. Dertil

reducerer mepolizumab behovet for behandling for refraktær sygdom i form af operationer og systemisk kortikosteroid, hvilket er behandlingsformer, som er mere generende for patienterne end mepolizumab.

Den sundhedsøkonomiske analyse er en analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med mepolizumab i kombination med standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af mepolizumab til [REDACTED] QALY, mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. De inkrementelle omkostninger drives i høj grad af lægemiddelomkostningerne.

Hovedanalysen er bygget på en responderanalyse baseret på, om patienterne har opnået en forbedring på $\geq 8,9$ point på SNOT-22 livskvalitetsværktøjet. HRQoL er baseret på SF-6D-data samt antagelsen om, at patienterne bibeholder deres respons efter uge 52. Medicinrådet vurderer, at en så lang behandlingstid er urealistisk og har derfor foretaget en analyse, hvor det antages, at behandlingsresponsen aftager i begge arme. Denne analyse resulterer i en gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af mepolizumab på [REDACTED] QALY, mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Medicinrådet vurderer, at denne analyse er den mest realistiske, om end der er stor usikkerhed om størrelsen på den aftagende behandlingsrespons.

Medicinrådet har foretaget sensitivitetsanalyser baseret på virksomhedens antagelser. Hvis responderanalysen i stedet baseres på $NPS \geq 1$ og/eller $NOS \geq 3$, bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) [REDACTED] DKK lavere sammenlignet med Medicinrådets hovedanalyse *uden waning effects* og [REDACTED] DKK lavere sammenlignet med Medicinrådets hovedanalyse med *waning effects*.

Valget af livskvalitetsværktøj har stor indvirkning på resultaterne. Benyttes mappingen fra det sygdomsspecifikke livskvalitetsværktøj SNOT-22 til EQ-5D-3L, estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til [REDACTED] QALY, de inkrementelle omkostninger bliver [REDACTED] DKK, og de inkrementelle omkostninger pr. QALY (ICER) bliver ca. [REDACTED] DKK ved Medicinrådets hovedanalyse uden *waning effects*. QALY-gevinsten pr. patient i Medicinrådets hovedanalyse med *waning effects* bliver [REDACTED] QALY og de inkrementelle omkostninger pr. QALY (ICER) bliver ca. [REDACTED] DKK. Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af mapping til EQ-5D-3L fra SNOT-22 overvurderer QALY-gevinsten pga. den lave korrelation mellem de to spørgeskemaer.

Derudover viser de deterministiske følsomhedsanalyser, at det vil påvirke resultatet meget, hvis der kun var aftagende behandlingsrespons ved mepolizumab i kombination med standardbehandling og ikke ved standardbehandling alene, men det må antages for værende et meget usandsynligt scenarie.

Den probabilistiske følsomhedsanalyse for Medicinrådets hovedanalyse uden *waning effects*, at den samlede QALY-gevinst vil være imellem [REDACTED] QALY, mens de

inkrementelle omkostninger vil være imellem [redacted] DKK, og dermed vil ICER'en være imellem [redacted] DKK med en forudsigtelse på en ICER på [redacted] DKK. For hovedanalysen med *waning effects* bliver resultatet af PSA'en, at den samlede QALY-gevinst vil være imellem [redacted] QALY, og at de inkrementelle omkostninger vil være imellem [redacted] DKK, hvilket medfører at ICER'en kan være mellem [redacted] DKK. PSA'en for Medicinrådets hovedanalyse med *waning effects* forudsiger en ICER'er på [redacted] DKK.

Den forventede behandlingstid i dansk klinisk praksis er endnu uvis, men Medicinrådet har udarbejdet monitorering- og seponeringskriterier, se Bilag 6.

6. Referencer

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Epos 2020. Official Journal of the European and International Rhinologic Societies and of the Confederation of European ORL-HNS. 2020;Suppl 29:1–464.
2. Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis : Prevalence and Risk Factors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. 2022;1–8.
3. 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.
4. 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*. 2005;60(2):233–7.
5. Håkansson, Kåre; Thomsen, Simon Francis; Konge, Lars; Mortensen, Jann; Backer, Vibeke; von Buchwald Christian. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:383–7.
6. Dansk Selskab for Otolaryngologi H og H. Kronisk rhinosinuitis med og uden nasal polypose. 2015.
7. 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. *Clinical and Translational Allergy*. 2018;8(1):4–9.
8. 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.
9. DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2016;30(2):134–9.
10. EMA. Produktresumé mepolizumab. :1–115.
11. EMA. EMA Nucula [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>
12. 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.

13. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps phase 3 trial. 2021;9(October).
14. EMA. Assessment report Nucula CRSwNP. 2021;31(September).
15. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende dupilumab til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper.
16. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*. 2016;54(2):129–33.
17. Khan AH, Reaney M, Guillemin I, Nelson L, Qin S, Kamat S, et al. Development of Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) Domains in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. 2021;1–9.
18. GlaxoSmithKline. Study protocol mepolizumab CRSwNP.
19. Cooperation R. SF-36 [internet]. Tilgængelig fra: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html
20. SF-36 questionnaire [internet]. Tilgængelig fra: <https://clinmedjournals.org/articles/jmdt/jmdt-2-023-figure-1.pdf>
21. Khan A, Huynh TMT, Vandeplass G, Joish VN, Mannent LP, Tomassen P, et al. The galen rhinosinusitis cohort: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology*. 2019;57(5):343–51.
22. Doty RL, Frye RE, Agrawal U. Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test. 1989;45(4):381–4.
23. Doty, Richard; Shaman, Paul; Kimmelman, Charles; Dann MS. - February 1984 - Doty - University of pennsylvania smell identification test A rapid quantitative.pdf. *Laryngoscope*. 1984;February.
24. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler.
25. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the english national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119.
26. Deconde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis : Epidemiology and burden of disease. 2016;30(2):134–9.
27. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017;127(3):550–5.

28. NICE. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1048]. 2018.
29. NICE. Multiple Technology Appraisal Upadacitinib, abrocitinib and tralokinumab for dermatitis [ID3960] Committee papers. 2022.
30. Crump RT, Lai E, Liu G, Janjua A. Establishing utility values for the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using a crosswalk to the EuroQol–five-dimensional questionnaire–three-level version (EQ-5D-3L). 2017;7(5):480–7.
31. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics*. 2002;21(2):271–92.
32. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2021;
33. Sagit Stern-Shavit. Middle meatal packing in endoscopic sinus surgery—to pack or not to pack?—a decision-analysis model. *Laryngoscope*. 2017;127.
34. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. 2022;1–16.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske lidelser i næse og bihule

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3.sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8. Versionslog

Versionslog

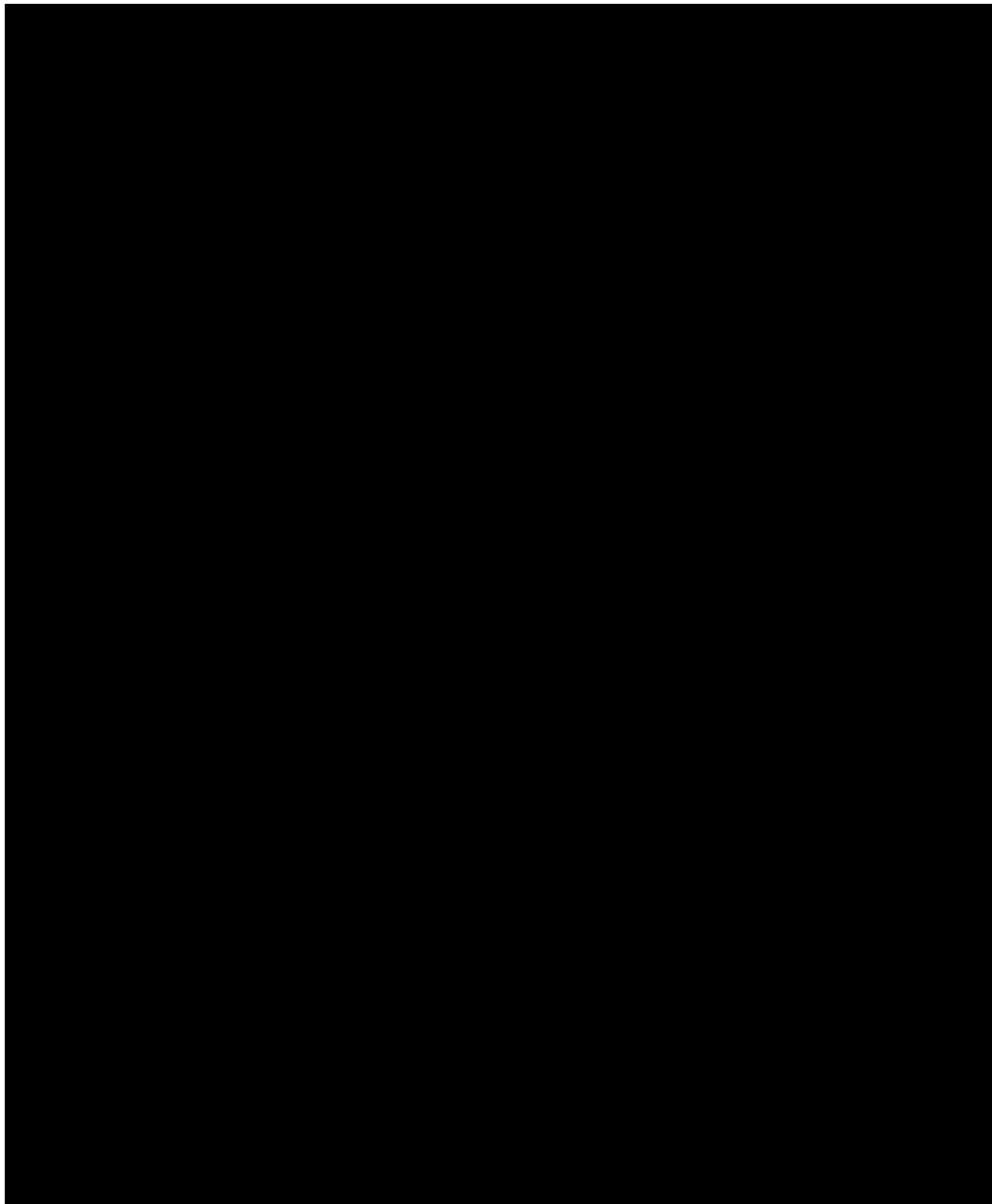
Version	Dato	Ændring
1.0	31.08.2022	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

9.1 Bilag 1. Helbredsrelateret livskvalitetsværdier

Tabel 9-1. Ændring fra baseline i HRQoL for standardbehandling, SF-6D, (respons opgjort v. SNOT-22 \geq 8,9)

Tid	Værdi	95 %-KI	Fordeling	Kilde
-----	-------	---------	-----------	-------



Tabel 9-2. Forskel i HRQoL for mepolizumab fra standardbehandling, SF-6D, (responsopgjort v. SNOT-22 \geq 8,9)

Tid	Værdi	95 %-KI	Fordeling	Kilde
-----	-------	---------	-----------	-------

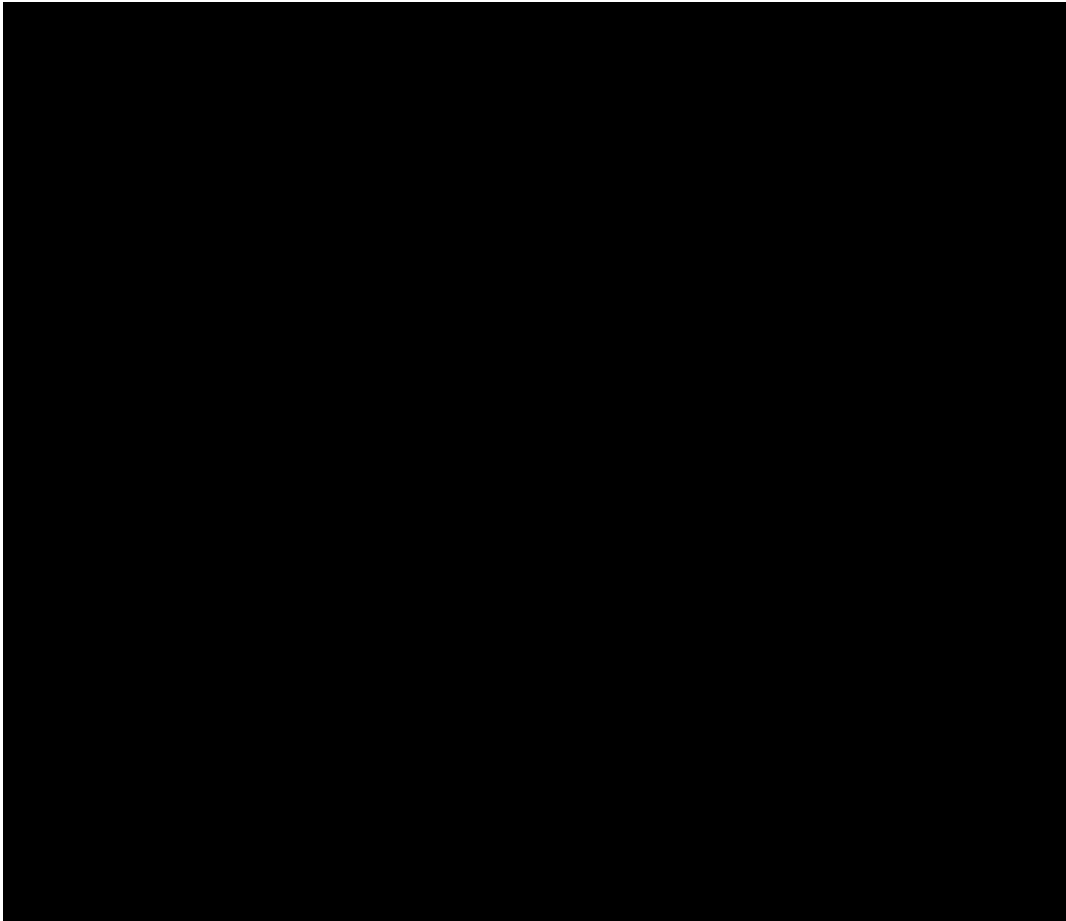


9.2 Bilag 2 - Operation for CRSwNP

Tabel 9-3. Antal patienter, 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

9.3 Bilag 3– SNOT-22 domæner ved baseline og 52 uger



9.4 Bilag 4 – Risk of bias, SYNAPSE-studiet

Tabel 9-5

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomisering er foregået blindet. Der er nogle forskelle imellem grupperne ift. baselinekarakteristika, som kan påvirke effektestimater.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Patienter og investigatorer var blindet.
Manglende data for effektmål	Forbehold	Der benyttes en WOCF tilgang til patienter, som modtager en FESS-operation. Da der er forskelle mellem armene ift. hyppighed af FESS-operation, kan dette påvirke effektestimatet for forskellen mellem behandlingerne.
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 analyseplanen.
Overordnet risiko for bias	Lav	

9.5 Bilag 5 - Sammenligning af dupilumab og mepolizumabs effekt til indikationen, samt budgetkonsekvenser med dupilumab som sammenligningsgrundlag

Der er udarbejdet en indirekte sammenligning af mepolizumab og dupilumab for de effektmål, som er benyttet i Medicinrådets vurdering af dupilumab [1]:

- Gennemsnitlig ændring fra baseline NPS
- Gennemsnitlig ændring fra baseline SNOT-22 (livskvalitet).

Der er anvendt gennemsnitlig forskel (mean difference). Den indirekte analyse er foretaget ved Buchers metode, hvor indirekte estimater for forskellene mellem mepolizumab og dupilumab beregnes, baseret på de direkte sammenligninger fra de enkelte kliniske studier.

9.5.1 Studier og baselinekarakteristika

SYNAPSE-studiet

Der foreligger ét relevant studie for mepolizumab, SYNAPSE-studiet, som er beskrevet i afsnit 2.2.1.

Relevante statistiske overvejelse

Virksomheden har benyttet en "worst-observation-carried-forward" (WOCF) tilgang til manglende data. Patienter, som ophørte behandling før studiets afslutning, eller, hvor der manglede data fra et studiebesøg af andre årsager, fik tildelt den værste observation inden hhv. studiefrafald eller manglende studiebesøg. Patienter, som gennemgik en FESS-operation, fik ligeledes tildelt den værste observation inden operationen ved efterfølgende dataopgørelser. Derimod er effektestimaterne for patienter, der modtog systemisk kortikosteroid, som observeret i studiets forløb.

SINUS-52-studiet

Der foreligger to kliniske studier vedr. dupilumab, SINUS-24 og SINUS-52. Til denne vurdering benyttes kun SINUS-52, da behandlingens længde i dette studie svarer til behandlingens længde i SYNAPSE-studiet.

Studiekarakteristika: Er et randomiseret, blindet fase III-studie, der undersøger 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 1:1:1 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). 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 52 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. Til denne sammenligning benyttes kun den ene dupilumab-arm, hvor dupilumab gives i 52 uger.

Relevante statistiske overvejelse

Virksomheden har benyttet forskellige tilgange til manglende data. Patienter, som modtog behandling for refraktær sygdom (dvs. gennemgik en FESS-operation eller blev behandlet med systemisk kortikosteroid), fik tildelt den værste observation inden denne behandling ved efterfølgende dataopgørelser (*worst observation carried forward*). For patienter, som ophørte behandling før studiets afslutning (uden behandling for refraktær sygdom), blev der benyttet en *multiple imputation* tilgang for at estimere manglende data.

Tabel 9-6. Baselinekarakteristika

	SYNAPSE-studiet		SINUS-52-studiet	
	Placebo	Mepolizumab	Placebo	Dupilumab
Alder, (SD)	48,9 (12,5)	48,6 (13,6)	53 (44–61)	51 (42–61)
Køn				
Mænd	125 (62 %)	139 (67 %)	95 (62 %)	97 (65 %)
Kvinder	76 (38 %)	67 (33 %)	58 (38 %)	53 (35 %)
Body mass index, kg/m ² (SD)	28,2 (5,5)	28,2 (5,3)	27,9 (5,5)	27,96 (5,5)
Tid fra diagnose af nasal polypper, år (SD)	11,5 (8,3)	11,4 (8,5)	10,9 (9,4)	11,3 (10,4)
Antal tidligere FESS-operationer				
≥1	201 (100 %)	206 (100 %)	88 (58 %)	88 (59 %)
≥2	120 (60 %)	98 (48 %)		
≥3	73 (36 %)	51 (25 %)	18 (12 %)	22 (15 %)
≥4	38 (19 %)	24 (12 %)		
≥5	26 (13 %)	11 (5 %)		
Tid fra sidste FESS operation, år (SD) *	3,8 (2,7)	4,2 (2,7)	8,8 (7,2)	7,5 (7,0)
Antal behandlinger med systemisk kortikosteroid, indenfor de seneste 12 måneder				
0	110 (55 %)	100 (49 %)		
≥1	91 (45 %)	106 (51 %)		
≥2	44 (22 %)	42 (20 %)		

	SYNAPSE-studiet		SINUS-52-studiet	
Antal behandlinger med systemisk kortikosteroid, indenfor de seneste 2 år			122 (80 %)	121 (81 %)
Total endoskopisk score, skala 0–8 (SD)	5,6 (1,4)	5,4 (1,2)	6,9 (1,2)	6,1 (1,2)
Nasal obstruction VAS score, skala 0–10 (SD)	9,0 (0,8)	8,9 (0,8)		
Symptom VAS score, skala 0–10 (SD)	9,1 (0,7)	9,0 (0,8)	8,0 (2,2)	8,2 (1,8)
Tab af lugtesans, VAS score, skala 0–10 (SD)	9,7 (0,6)	9,6 (0,8)		
UPSIT-score (SD)			13,8 (8,3)	13,5 (8,2)
SNOT-22 total score (SD)	64,4 (19,0)	63,7 (17,6)	53,5 (21,9)	50,2 (19,7)
Astma	149 (74 %)	140 (68 %)	91 (59 %)	85 (57 %)
Patienter med NSAID/acetylcystein interens	63 (31 %)	45 (22 %)	44 (29 %)	35 (23 %)
Blod eosinofil granulocytter, celler pr. µL	400 (0,9)	390 (0,9)		

Supplerende information

Der er forskel på, hvor hyppigt patienterne i de kliniske studier modtager behandling for refraktær sygdom. I SINUS-52 studier gennemgik 1 % af patienterne, som modtog dupilumab, en FESS-operation, og 10 % fik systemisk kortikosteroid. Af patienter, som modtog standardbehandling, gennemgik 8 % en FESS-operation og 34 % fik systemisk kortikosteroid.

I SYNAPSE-studiet gennemgik 9 % af patienterne, som modtog mepolizumab, en FESS-operation, mens 25 % fik systemisk kortikosteroid. I komparator-armen gennemgik 23 % af patienterne en FESS-operation, mens 37 % fik behandling med systemisk kortikosteroid.

Medicinerådets vurdering af studier benyttet i indirekte sammenligning

Patienterne er mere syge i SYNAPSE-studiet end i dupilumab-studiet (SINUS-52), baseret på patienternes VAS-score samt SNOT-22.

I SINUS-52 var det ikke som i SYNAPSE et inklusionskriterie, at patienterne tidligere var opereret, hvorfor kun ca. 60 % af patienterne havde været opereret tidligere.

Der er flere, der har astma i SYNAPSE -studiet end i SINUS-52-studiet.

Der er benyttet forskellige tilgange til missing data i de to studier. I SYNAPSE-studiet indgår effektdata for patienter, som modtager systemisk kortikosteroid i analysen. I SINUS-52-studiet benyttes den værste observation inden behandling med systemisk kortikosteroid derimod til senere dataopfølgningstidspunkter. Dette betyder, at effekten af systemisk kortikosteroid kan bidrage til, at effekten af standardbehandling er numerisk større i mepolizumab-studiet end i dupilumab-studiet.

Indirekte sammenligning ved Buchers metode

Der ses en væsentlig højere effekt af standardbehandlingen i mepolizumab-studiet for SNOT-22 (gennemsnitlig ændring fra baseline -15,7 point) end i dupilumab-studiet (gennemsnitlig ændring fra baseline -8,9). Derimod er ændringerne for SNOT-22 i de to behandlingsarme numerisk stort set ens (gennemsnitlig ændring fra baseline for hhv. mepolizumab og dupilumab -29,4 point og -29,9 point). Den absolutte forskel mellem lægemidlet og standardbehandling bliver således højere i dupilumab-studiet.

Tabel 9-7. Resultater, indirekte sammenligning mepolizumab vs. dupilumab

Effekt mål	Dupilumab vs. standardbehandling	Mepolizumab vs. standardbehandling	Mepolizumab vs. dupilumab
Gennemsnitlig ændring fra baseline SNOT-22 (Livskvalitet)	-20,96 (-25,0; -16,9)	-13,7 (-18,4; -8,9)	7,26 (1,0; 13,5)
Gennemsnitlig ændring fra baseline Nasal polyp score	-2,4 (-2,8; -2,0)	-0,8 (-1,1; -0,5)	1,6 (1,1; 2,1)

For SNOT-22 fås med en indirekte sammenligning et estimat for mepolizumab vs. dupilumab på 7,26 med 95 % konfidensinterval (0,99; 13,53). I Medicinrådets vurdering af dupilumab har Medicinrådet benyttet en MKRF på 12 point [1].

For NPS fås via indirekte sammenligning et estimat for mepolizumab vs. dupilumab på 1,6 med 95 % konfidensinterval (1,09; 2,11). I Medicinrådets vurdering af dupilumab, har Medicinrådet benyttet en MKRF på 1 point [1].

Den indirekte analyse viser dermed en klinisk relevant forskel imellem dupilumab og mepolizumab for NPS (i dupilumabs favør), men ikke på SNOT-22.

Der er forskelle i den statistiske tilgang til missing data i de to studier, som kan medføre, at effekten af standardbehandling er numerisk større i mepolizumab-studiet end i dupilumab-studiet, hvorfor effekten af mepolizumab måske undervurderes sammenlignet med

dupilumab. Dertil er patienterne mere syge i SYNAPSE-studiet end i SINUS-studiet, hvilket reflekteres i baselinekarakteristika, og at der er flere patienter i komparator-armen, som har brug for behandling for refraktær sygdom. Medicinrådet kan ikke vurdere, om dette vil påvirke sammenligningen, da der ikke er evidens for, at patienter med større sygdomsbyrde har større effekt af behandling med biologiske lægemidler end patienter med lavere sygdomsbyrde.

Resultaterne fra Buchers analyse, skal derfor vurderes med forbehold.

Medicinrådet vurderer, at ovennævnte usikkerheder betyder, at det ikke på det nuværende datagrundlag kan konkluderes om de to lægemidler har forskellig effekt til patientgruppen. Derfor vurderer Medicinrådet, at mepolizumab og dupilumab kan ligestilles til patienter med svær CRSwNP.

9.5.2 Budgetkonsekvenser med dupilumab som sammenligningsgrundlag

Budgetkonsekvenserne pr. år baserer sig henholdsvis på et scenarie, hvor mepolizumab vil blive anbefalet som mulig standardbehandling til patienter med svær CRSwNP i stedet for dupilumab samt et scenarie, hvor mepolizumab ikke anbefales som standardbehandling, men hvor dupilumab i stedet er standardbehandling. Der ses derfor på følgende to scenarier:

- Mepolizumab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen
- Mepolizumab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling, hvorfor dupilumab vil være mulig standardbehandling.

Beregningerne bygger på en antagelse om, at der vil være:

- 240 patienter i det første år efter en anbefaling
- 120 nye patienter i de efterfølgende år.

Tabel 9-8. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales (mepolizumab førstevalg)	■	■	■	■	■
Anbefales ikke (dupilumab førstevalg)	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af mepolizumab i stedet for dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK. i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 1-2.

Der er væsentlig usikkerhed forbundet med beregningerne, grundet forskelle i antagelser omkring ventetid på FESS-operation, mulighed for dosisreduktion og andel patienter, der ophører behandling. Dertil bygger omkostningsberegningerne vedr. mepolizumab og dupilumab på hhv. ny og gammel metode. Sekretariatets beregning af budgetkonsekvenserne tager højde for fagudvalgets forventning om, at ca. 40 % af patienter, der modtager dupilumab, kan dosisreduceres. Effekten af dosisreduktion ved behandling med mepolizumab er ikke undersøgt. Beregningerne er foretaget uden antagelser omkring aftagende behandlingseffekt, da denne analyse ikke er foretaget i den sundhedsøkonomiske analyse vedr. dupilumab.

9.6 Bilag 6 – Opstart, monitorering og seponeringskriterier vedr. biologiske lægemidler til behandling af svær CRSwNP

Kriterier for opstart, monitorering og seponering er udarbejdet af fagudvalget vedr. inflammatoriske lidelser i næse og bihuler. Formålet med opstarts- og seponeringskriterierne er at sikre en kontrolleret og ensartet national anvendelse.

Ift. opstartskriterierne har fagudvalget taget udgangspunkt i *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS2020) [1].

Opstartskriterier for behandling med biologiske lægemidler:

Patienterne skal have:

- bilaterale polypper i næse og bihuler.
- gennemgået mindst én FESS-operation herfor (eller ikke kunne tåle dette) indenfor de seneste tre år.
- tegn på, at patientens sygdom involverer type 2-inflammation⁶.
- modtaget optimal lokalbehandling i minimum tre måneder før opstart af biologisk behandling, forstået som nasal steroid to gange dagligt (medmindre dette er kontraindiceret) forudgået af næseskyllning og uden tilstrækkelig effekt.

Ovenstående kriterier, skal alle være opfyldt.

Desuden skal patienterne opfylde 3 af nedenstående 5 kriterier:

- Behov for systemisk kortikosteroidbehandling (mindst 2 behandlinger pr. år eller lavdosis behandling i over 3 måneder, eller at systemisk kortikosteroidbehandling er kontraindiceret).
- Væsentligt forringet livskvalitet (SNOT-22 score \geq 50).

⁶ Der henvises til EPOS2020 ift. hvilke test, der kan benyttes.

- Væsentligt forringet lugtesans (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).
- Nasal polyp score på minimum 2 i hver side (minimum en samlet score på 5).
- Diagnosticeret med astma (som kræver inhalationssteroid).

Monitorering og seponering af behandling:

Effekten af behandling med biologiske lægemidler skal vurderes 16, 24 og 52 uger efter opstart af behandling og derefter hver 6. måned. Opfølgning ved 16 uger er med henblik på at sikre compliance og registrere bivirkninger, som kan føre til behandlingsophør. Opfølgning ved 24 og 52 uger er med henblik på at evaluere effekt af behandlingen.

Respons skal ses på to af nedenstående fire parametre, sammenlignet med patientens baselineværdier ved opstart af behandling:

	24 uger	52 uger
Nasal polyp score*	Min. et fald på 1 point	Min. et fald på 2 point
SNOT-22*	Min. et fald på 12 point	Min. et fald på 12 point
Vurdering af lugtesans	Afhænger af værdi ved opstart af behandling. Fagudvalget vurderer, at patienten skal have opnået normal lugtesans (dvs. over 8), for at den biologiske behandling har haft effekt. Hvis lugtesansen er god inden biologisk behandling, må den ikke forringes.	
Bedring af komorbiditeter	Astma er den hyppigste komorbiditet. Her ønskes minimum en forbedring på 0,5 point på Asthma Control Questionnaire (ACQ).	

*et fald i hhv. SNOT-22 og NPS-score indikerer en forbedring af patienternes symptom- og sygdomsbyrde

Behandlingen skal seponeres, hvis patienten:

- ikke opnår respons ved 2 ud af 4 ovenstående kriterier.
- vurderes at have brug for behandling med systemisk kortikosteroid og/eller re-operation.

Fagudvalget mener, at dosisreduktion kan overvejes hos patienter der modtager dupilumab, hvis patienten har effekt af behandlingen ved 24 uger. Medicinrådet er opmærksomt på, at dupilumab har fået EMA-indikation til et behandlingsregime hver 2. uge, hvorfor dosisreduktion ved at forlænge behandlingsintervallet er *off-label*.

Patienter, som opnår vedvarende respons, kan efter 2 års behandling forsøges seponeret.

9.7 Bilag 7 – Omkostninger og forbrug af OKS

Tabel 9-9. Forbrug og omkostninger forbundet med OKS

	Årlig rate	Beskrivelse	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
24-ugers behandling				
Standardbehandling	0,45	Prednison, 10 mg dagligt i 1-2 uger	56,38	SYNAPSE, Medcinpriser.dk, Sundhed.dk
Mepolizumab	0,42			
Uge 24-52, respons				
Standardbehandling	0,43	Prednison, 10 mg dagligt i 1-2 uger	56,38	SYNAPSE, Medcinpriser.dk, Sundhed.dk
Mepolizumab	0,24			
Ikke-respons	0,88			
Uge 52+, respons				
Standardbehandling	0,44	Prednison, 10 mg dagligt i 1-2 uger	56,38	SYNAPSE, Medcinpriser.dk, Sundhed.dk
Mepolizumab	0,24			
Ikke-respons, OKS	0,96			

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk