

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

*Vers. 2.0*



# Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedrørende dupilumab til svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper, version 2.0
2. Amgros' forhandlingsnotat vedrørende dupilumab til svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper
3. Medicinrådets vurdering vedrørende dupilumab til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper, version 1.0
4. Ansøgers endelige ansøgning
5. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende dupilumab, version 1.0

# Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

## Dupilumab

*Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper*



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

## Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter *Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren*.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. juni 2022
------------------	---------------

Dokumentnummer	140379
----------------	--------

Versionsnummer	2.0
----------------	-----

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 16. juni 2022



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
3.1	Patientpopulation .....	4
3.1.1	Komparator .....	5
<b>4.</b>	<b>Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>5</b>
4.1	Antagelser og forudsætninger for modellen .....	5
4.1.1	Modelbeskrivelse .....	5
4.1.2	Analyseperspektiv .....	6
4.2	Omkostninger .....	7
4.2.1	Lægemiddelomkostninger .....	7
4.2.2	Hospitalsomkostninger .....	7
4.2.3	Patientomkostninger .....	9
4.3	Følsomhedsanalyser .....	10
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	11
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>11</b>
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse.....	11
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	12
<b>6.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>12</b>
6.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	12
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse.....	13
<b>7.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>14</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>16</b>



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>CRSwNP:</b>	Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper
<b>DKK:</b>	Danske kroner
<b>DRG:</b>	Diagnose Relaterede Grupper
<b>FESS:</b>	Funktionel endoskopisk sinus kirurgi
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris



## 2. Konklusion

### **Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser**

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for behandling med dupilumab i tillæg til standardbehandling ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med standardbehandling alene. Når analysen er udført med apotekernes indkøbspris (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 1,9 mio. DKK pr. patient.

Der er stor usikkerhed omkring andelen af patienterne, der ophører behandlingen med dupilumab. Fagudvalget mener, at andelen er væsentlig højere, end hvad der er observeret i studiet, og deres estimat ligger til grund for Medicinrådets hovedanalyse. Hvis behandlingsophøret baseres på studiedata, [REDACTED] de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED] DKK.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af dupilumab som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 73 mio. DKK i det femte år.

## 3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af dupilumab som mulig standardbehandling på danske hospitaler til kronisk rhinosinuitis med næsepolypper.

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

### 3.1 Patientpopulation

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

Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.



### 3.1.1 Komparator

Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af dupilumab på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

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

## 4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for dupilumab i kombination med standardbehandling sammenlignet med placebo (dvs. standardbehandling). Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

### 4.1 Antagelser og forudsætninger for modellen

Til at vurdere effekt og sikkerhed af dupilumab har ansøger anvendt data fra de to studier, LIBERTY NP SINUS-24 og LIBERTY NP SINUS-52. Det er to placebokontrollerede multicenter studier. Som hovedkilde har ansøger anvendt et studie af Bachert et al. [4]. Til at supplere med yderligere information har ansøger været i kontakt med to kliniske eksperter.

#### 4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med dupilumab.

I modellen behandles patienterne enten med dupilumab eller placebo. Patienterne i begge grupper modtager funktionel endoskopisk sinus kirurgi (FESS) men med forskellige frekvenser.

Behandlingen med dupilumab er tiltænkt som en langvarende behandling, men ved manglende respons skal behandlingsophør overvejes. Behandlingen bør evalueres efter 24 uger, hvor de patienter, der ikke har vist noget respons, bør ophøre med behandlingen. Til at estimere andelen af patienter, der ophører med behandlingen efter 24 uger, anvendes data fra Bachert et al. Ansøger antager, at 3,4 % vil ophøre behandlingen efter 24 uger.

Til at estimere andelen af patienter, der årligt modtager FESS, anvendes data fra Bachert et al. Ansøger antager, at 1,1 % af patienterne i dupilumab gruppen vil modtage FESS årligt, mens 7,7 % af patienterne i placebogruppen vil modtage FESS årligt.





I modellen er dødelighed ikke inkluderet, da ansøger argumenterer, at CRSwNP ikke er en sygdom, der er forbundet med øget dødelighed.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers model**

Medicinrådet har konsulteret fagudvalget for at få valideret de antagelser, ansøger gør i modellen. Fagudvalget mener ikke, at et behandlingsophør på 3,4 % er realistisk, men mener, at det vil være væsentligt højere, og estimerer at omkring 20 % af patienterne vil ophøre behandlingen i løbet af 52 uger.

Det har ikke været muligt for Medicinrådet at finde de estimater på hvor mange patienter, der efterfølgende modtager FESS, som ansøger har anvendt. Når den beskrevne fremgangsmåde fra ansøger anvendes, kommer Medicinrådet frem til at 1,5 % af patienterne, der behandles med dupilumab, vil modtage FESS årligt, mens det vil være 4,3 % af patienterne i placebogruppen. I et dansk registerstudie af Eriksen et al. angives den årlige andel af patienter, der modtager FESS, at være 2,5 %. I Medicinrådets egen analyse anvendes frekvensen fra studiet af Eriksen et al. på 2,5 % i placebogruppen.

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. ansøgers model. Dog ændres antagelserne for behandlingsophør, således at 20 % af patienterne ophører behandlingen med dupilumab i løbet af de første 52 uger og andelen af patienter, der modtager FESS, ændres til at være 2,5 % for placebogruppen og 1,5 % for patienter i behandling med dupilumab. Da der er så stor diskrepans mellem fagudvalgets forventning til behandlingsophør, og hvad der er blevet observeret i studiet, laves der en følsomhedsanalyse der undersøger, hvor stor indflydelse denne forskel har på resultaterne.*

#### **4.1.2 Analyseperspektiv**

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Ansøger har valgt en tidshorizont på 1 år, men i modellen er det muligt at vælge alternative tidshorisonter, hvor længst mulige er 30 år. Ansøger argumenterer, at 30 års tidshorizont vil være svarende til livstidsperspektiv, da patienterne i de to studier i gennemsnit var 52 år, hvilket giver en gennemsnitlig alder på 82 år efter 30 års behandling.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv**

Medicinrådet accepterer ansøgers analyseperspektiv, men mener ikke, at tidshorizonten er tilstrækkelig lang til at opfange alle relevante forskelle i omkostninger mellem intervention og komparator. Derfor vælger Medicinrådet at ændre tidshorizonten til 30 år, så den afspejler at behandlingen forventes at være livslang.

*Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv, men ændrer tidshorizonten til 30 år.*



## 4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af dupilumab sammenlignet med placebo. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

### 4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren*, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Dosis anvendt for dupilumab i ansøgers analyse er hentet i produktresuméet (SPC'er).

Ansøger angiver i ansøgningen, at det er muligt at reducere anvendte dosis for dupilumab efter 52 ugers behandling. Ansøger har dog ikke noget data til at underbygge, om patienter i Danmark vil blive dosisjusteret, og hvor stor en andel der vil blive det. Derfor antager ansøger, at alle patienter vil modtage fuld dosis af dupilumab og ingen dosisjusteres.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinerådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 1.

**Tabel 1. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (februar 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Dupilumab	200 mg	2 stk.	████████	Amgros
Dupilumab	300 mg	2 stk.	████████	Amgros

\*Pris betinget af en anbefaling til pågældende indikation.

*Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger.*

### 4.2.2 Hospitalsomkostninger

I indsendte analyse er der inkluderet hospitalsomkostninger til monitorering, administration og funktionel endoskopisk sinus kirurgi (FESS).

#### Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for dupilumab i form af DRG-takster. Dupilumab administreres subkutant, og ansøger antager, at de første tre administrationer vil ske på hospitalet ambulant. Herefter antages det, at patienten selv administrerer lægemidlet i eget hjem.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger. Anvendte enhedsomkostninger kan ses i Tabel 2.



**Tabel 2. Omkostninger til lægemiddeladministration**

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Ambulant besøg	1.862	03MA98	DRG-2021

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger.*

#### Monitoreringsomkostning

Ansøger har konsulteret kliniske eksperter, der angiver, at det er klinisk praksis i Danmark, at patienter i behandling med dupilumab kommer til monitorering på hospitalet tre gange i løbet af de første 24 ugers behandling. I løbet af det første behandlingsår antager ansøger, at patienterne vil være til fire monitoreringsbesøg i alt, mens patienterne i alle behandlingsår efterfølgende vil have tre årlige monitoreringsbesøg.

Ansøger antager, at patienterne, der modtager placebo, har tre årlige monitoreringsbesøg, hvoraf 50 % antages at være på hospitalet, mens de resterende 50 % er ved en speciallæge i øre-næse-halssygdomme. Til at estimere omkostninger ved monitoreringsbesøg på hospitalet har ansøger anvendt samme DRG-takst, der er anvendt til administrationsbesøg.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger.*

#### Funktionel endoskopisk sinus kirurgi (FESS)

Ansøger mener, at FESS vil blive udført både på privathospitaler og offentlige hospitaler. Derfor antager de, at halvdelen af FESS udføres på privathospitaler og halvdelen på offentlige hospitaler.

Til at estimere omkostninger til FESS på et offentligt hospital anvendes DRG-takser, mens der anvendes priser fra Aleris-Hamlet privathospital til at estimere omkostninger ved FESS på et privathospital.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. FESS

Medicinrådet antager, at alle patienter opereres i offentligt regi og dermed takseres omkostningen til FESS udelukkende med DRG-takster.

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til at estimere omkostninger ved FESS, men taker omkostningen til FESS med DRG-takster.*

#### Bivirkningsomkostninger

Studiet af Bachert et al. fra 2019 er anvendt til at estimere frekvensen af bivirkninger i forbindelse med behandlingen med dupilumab. Bivirkningsfrekvenserne er vist i Tabel 3.

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger til bivirkninger, da en konsulteret klinisk ekspert ikke mener, at der vil være noget ressourceforbrug forbundet med behandlingen af de konkrete bivirkninger.



I Medicinrådets protokol nævnes øjenbetændelse som en bivirkning, der forekommer ofte hos patienter, der behandles med dupilumab, dog overvejende hos patienter med atopisk dermatitis. Ansøger har dog valgt ikke at inkludere omkostninger til dette i analysen, da deres kliniske ekspert ikke mener, det vil være relevant. I den indsendte model er det muligt at inkludere omkostninger til øjenbetændelse, som ansøger antager vil medføre en konsultation hos en øjenlæge.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger**

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang med ikke at inddrage bivirkningsomkostninger i analysen, da bivirkningsfrekvenser for dupilumab og placebo kun adskiller sig i begrænset omfang. Bivirkningsfrekvenserne er vist i Tabel 3.

**Tabel 3. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med dupilumab og placebo**

	Dupilumab	Placebo
Astma	2 %	7 %
Epistaksis	6 %	7 %
Hovedpine	7 %	9 %
Erytem ved injektionsstedet	6 %	8 %
Nasopharyngitis	13 %	15 %

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger.*

#### **4.2.3 Patientomkostninger**

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af transportomkostninger i forbindelse med hvert hospitals- og primærsektorbesøg samt patientens tidsforbrug i forbindelse hermed.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger**

Medicinrådet accepterer ansøgers estimerede patienttid, som kan ses i Tabel 4.

**Tabel 4. Estimat af effektiv patienttid**

	Patienttid
Dupilumab administrationsopstart	2 timer
Ambulant besøg (monitorering)	1,5 time
Specialistbesøg (monitorering)	1,5 time



Patienttid	
FESS	8 timer

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger.*

### 4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre.

Ansøger har udarbejdet følgende følsomhedsanalyser:

**Tabel 5. Følsomhedsanalyser og beskrivelse**

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Følsomhedsanalyse 1 – Tidshorisonten for analysen	Tidshorisonten i analysen ændres til 24 uger, 2 år, 5 år, 10 år og 30 år.
Følsomhedsanalyse 2 – FESS-frekvens	Frekvensen for FESS ændres til 0 % for patienter i behandling med dupilumab.
Følsomhedsanalyse 3 – Forekomst af øjenbetændelse	Forekomsten af øjenbetændelse ændres til at være 10 % i de første 24 uger, 10 % i det første år og 5 % i de efterfølgende år for patienter i behandling med dupilumab.
Følsomhedsanalyse 4 – Behandlings-ophørsraten	Raten for behandlingsophør ændres til 20 % for patienter i behandling med dupilumab.
Følsomhedsanalyse 5 – Dosisreduktion	Dosisreduktionen er ændret til 50 % over 30 år.
Følsomhedsanalyse 6 – Prævalens	Prævalensen ændres til at være 80 patienter for patienter i behandling med dupilumab.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser**

Da Medicinrådet har ændret i flere væsentlige antagelser i den indsendte analyse, vil ansøgers følsomhedsanalyser ikke blive præsenteret.

Medicinrådet vælger at lave en følsomhedsanalyse, der undersøger hvor stor indflydelse, det har for resultatet af analysen, hvis andelen af patienter, der ophører behandlingen, er som i studiet.

*Medicinrådet vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser.*



## 4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 6 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse.

**Tabel 6. Basisantagelser for ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse**

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Tidshorisont	1 år	30 år
Diskonteringsrate	3,5 %	3,5 %
Andel der modtager FESS	Dupilumab: 1,1 % Placebo: 7,7 %	Dupilumab: 1,5 % Placebo: 2,5 %
Andel der får FESS på privathospital	50 %	0 %

## 5. Resultater

### 5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de væsentligste ændringer, der fremgår af Tabel 6.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver [redacted] DKK i Medicinrådets hovedanalyse.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 1,9 mio. DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 7.

**Tabel 7. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med placebo, DKK, diskonterede tal**

	Dupilumab	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddeldomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	116.204	79.057	37.146
Patientomkostninger	22.363	21.095	1.268
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]



### 5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for meromkostninger har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse på parametrene listet i Tabel 8.

**Tabel 8. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	██████████
Behandlingsophør på 3,4 % (baseret på studiedata)	██████████

## 6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at dupilumab vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

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

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

### 6.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 120 patienter i det første år, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med dupilumab. I de efterfølgende år antager ansøger, at der vil være 17 patienter, der er kandidater til behandlingen årligt.

Ansøger antager, at patienterne, der er kandidater til behandlingen, løbende vil påbegynde behandlingen. De antager, at 70 % af patienterne, der er kandidater til dupilumab i et år, vil påbegynde behandlingen.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget er blevet konsulteret i forhold til patientantal, hvis dupilumab anbefales som mulig standardbehandling, og hvis ikke dupilumab anbefales. Fagudvalget estimerer, at 240 patienter forventes at være kandidater til behandling med dupilumab til den pågældende indikation i det første år, og at der vil være 120 nye patienter hvert af de efterfølgende år, se Tabel 9.



**Tabel 9. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Dupilumab	240	120	120	120	120
Placebo	0	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Dupilumab	0	0	0	0	0
Placebo	240	120	120	120	120

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

## 6.2 Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet 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

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling. Resultatet er præsenteret i Tabel 10.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 73 mio. DKK i år 5.

**Tabel 10. Medicinrådets 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]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





## 7. Diskussion

Behandling med dupilumab er forbundet med inkrementelle omkostninger på [REDACTED] DKK sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af prisen for dupilumab.

Der er stor usikkerhed omkring andelen af patienterne, der ophører i behandlingen med dupilumab. Fagudvalget mener, at andelen er væsentlig højere, end hvad der er observeret i studiet. Hvis behandlingsophøret baseres på studiedata, [REDACTED] de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED] DKK.



## 8. 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. Lange B et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):474–80.
3. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* [internet]. 2005 [citeret 3. februar 2022];60(2):233–7. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15647046/>
4. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet* [internet]. 2019;394(10209):1638–50. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1)



## 9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.0	15. juni 2022	Revurdering på baggrund af nyt pristilbud.
1.0	23. marts 2022	Godkendt af Medicinrådet.

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark

T +45 88713000  
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

14.06.2022

ECH og DBS

## Forhandlingsnotat



Dato for behandling i Medicinrådet	15.06.2022 (revurdering)
Leverandør	Sanofi
Lægemiddel	Dupixent (dupilumab)
Ansøgt indikation	Behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

## Forhandlingsresultat

Amgros har fået følgende betinget rabat på Dupixent (dupilumab):

Tabel 1: Pris

Lægemiddel	Styrke/dosis/form	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Nuværende SAIP (DKK)	NY SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Dupixent (dupilumab)	200 mg/SC	2 stk	8.404,83	████████	████████	████████
Dupixent (dupilumab)	300 mg/SC	2 stk	8.899,90	████████	████████	████████

Dupixent indgik i det udbud, som blev gennemført på baggrund af behandlingsvejledningen indenfor svær astma. Nuværende aftale løber indtil 31.03.2023.



## Konkurrencesituationen

Dupixent er det første lægemiddel til denne indikation, men Nucala (mepolizumab) vurderes pt. af Medicinrådet til samme indikation. Det betyder, at der kommer konkurrence på denne indikation, hvis Nucala anbefales. Både Dupixent og Nucala indgår i behandlingsvejledningen for svær astma.

Samtidig med denne prisregulering vil der blive publiceret et udbud med kontraktstart den 01.04.2023 for lægemidler, indgår i disse indikationer: svær astma, atopisk eksem og svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper.

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddelpriser

Lægemiddel	Styrke/dosis/form	Paknings str.	Pakningspris SAIP (DKK)	Antal pakninger pr. 48 uger	Lægemiddelpris pr. 48 uger SAIP (DKK)
Dupixent (dupilumab)	300 mg hver 2 uge	2 stk	██████	13 pakninger (a 2 stk)	██████
Nucala (mepolizumab)	100 mg hver 4 uge	1 stk	██████	13 pakninger (a 1 stk)	██████

## Status fra andre lande

Norge: Vurdering i gang<sup>1</sup>.

England: Endnu ikke anbefalet, der er igangsæt revurdering<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> [Dupilumab \(Dupixent\) - Indikasjon IV \(nyemetoder.no\)](https://nyemetoder.no)

<sup>2</sup> [Overview | Dupilumab for treating chronic rhinosinuitis with nasal polyps \(terminated appraisal\) | Guidance | NICE](#)

## Konklusion



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



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

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

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

### Dokumentoplysninger

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

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

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





# Indholdsfortegnelse

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



# 1. Medicinrådets konklusion

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

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

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



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

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

---

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

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



## 2. Begreber og forkortelser

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



**SMD**      *Standardized Mean Difference*

**SNOT-22**      *Sino-nasal outcome test 22*

**VAS:**      *Visual Analog Scale*



## 3. Introduktion

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

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

### 3.1 Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

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

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

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

#### 3.1.1 Svær CRSwNP

Ift. definition af svær CRSwNP tager fagudvalget udgangspunkt i *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS2020). Heri fremgår det, at en patientrapporteret VAS-score (Visuel Analog Skala)  $\geq 7$  (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  $\geq 50$  for patienter med CRSwNP, som er det måleredskab, der hyppigst benyttes i dansk klinisk praksis[6].



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

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

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

## 3.2 Dupilumab

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

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

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

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



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

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

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

### 3.3 Nuværende behandling

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

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

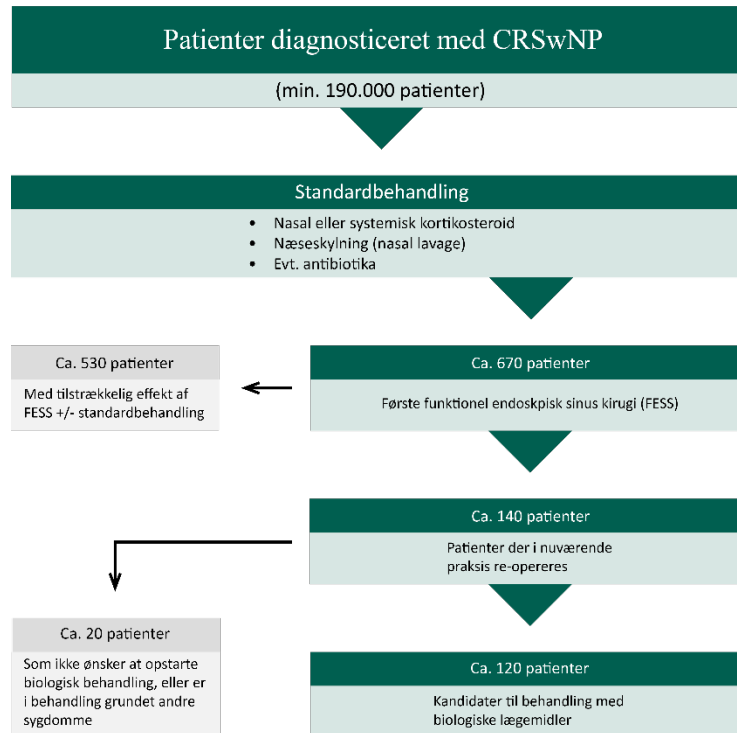
---

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





Figur 1



### Behandling af svær CRSwNP

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

Kriterierne er, at patienterne skal have bilaterale polypper og have fået mindst én FESS-operation herfor (eller ikke kunne tåle dette). Fagudvalget vurderer desuden, at der skal være tegn på, at patientens sygdom involverer type 2-inflammation<sup>2</sup>. Dette kan undersøges ved én af tre forskellige undersøgelser, som det fremgår af EPOS2020. Der er ikke et tidsmæssigt kriterie fra den første operation til opstart af biologisk behandling. Foruden ovenstående kriterier skal patienterne desuden opfylde to af nedenstående kriterier<sup>3</sup>:

- Behov for systemisk kortikosteroidbehandling (mindst 2 behandlinger pr. år eller lavdosis behandling i over 3 måneder)<sup>4</sup>
- Væsentligt forringet livskvalitet (SNOT-22 score  $\geq$  40)

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

<sup>3</sup> Kriterierne er nærmere defineret i EPOS2020 [1].

<sup>4</sup> eller at systemisk kortikosteroidbehandling er kontraindiceret.



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

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

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

#### Patientantal

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

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

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

## 4. Metode

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



## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål

#### 5.1.1 Litteratur

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

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

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

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

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



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

**Tabel 1. Oversigt over studier**

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

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



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

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

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



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

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

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

### 5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

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



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

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

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

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



**Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

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

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

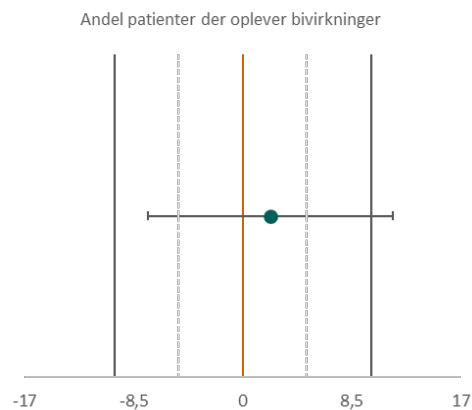




### Bivirkninger

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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

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

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

### Gennemgang af bivirkningsprofil

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



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

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

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

#### **Konklusion vedr. effektmålet bivirkninger**

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

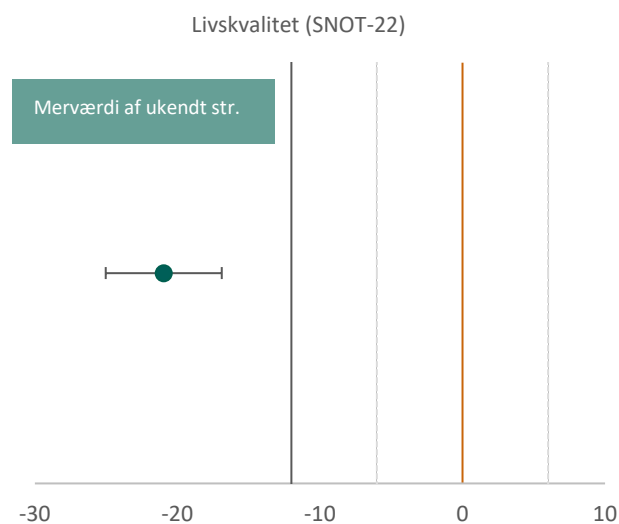
#### **Livskvalitet**

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



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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

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

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

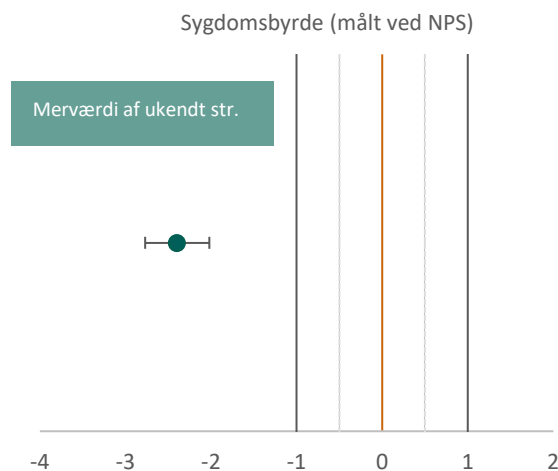


Fagudvalget vurderer, at dupilumab aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. livskvalitet, svarende til kategoriseringen af den absolutte effektforskel. Den relative effektforskel kan ikke beregnes for effektmålet livskvalitet og er derfor ikke vægtet i fagudvalgets samlede vurdering af effektmålet.

### Sygdomsbyrde

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

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



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

Den absolutte forskel er vist i figur 4 ovenfor.

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



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

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

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

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

## 6. Andre overvejelser

### Øvrige behandlingslinjer

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

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



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

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

## Dosisreduktion

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

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

## Behandlingsvarighed

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



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

### Antal af patienter

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

### Øvrige lægemidler til indikationen

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

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Epos 2020. *Off J Eur Int Rhinol Soc Confed Eur ORL-HNS*. 2020;Suppl 29:1–464.
2. Lange B et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):474–80.
3. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* [internet]. 2005;60(2):233–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647046>
4. Dansk Selskab for Otolaryngologi H og H. Kronisk rhinosinuitis med og uden nasal polypose. 2015.
5. Frendø M, Håkansson K, Schwer S, Rix I, Ravn AT, Backer V, et al. Asthma in Ear, Nose, and Throat Primary Care Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):e67–71.
6. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: Paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy* [internet]. 2018;8(1):4–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0219-6>
7. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49(4):7.
8. DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(2):134–9.
9. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14.
10. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Dupilumab. 2017;1–22. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige. 2020.
12. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab som standardbehandling til moderat til svær atopisk eksem. 2018;2–3. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0_adlegacy.pdf)
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab til svær atopisk eksem hos børn ( 6-11 år ).
14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab som mulig standardbehandling til svær astma. 2020;2–3. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0_adlegacy.pdf)





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



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske lidelser i næse og bihuler

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



### Sammensætning af fagudvalg

Gitte Hanstad  
*Sygeplejerske*

Dansk Sygepleje Selskab

Betina Hjorth  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

### Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

### Udpeget af

Sebastian Lund Karlsson  
*Afdelingslæge*

Region Hovedstaden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

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



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

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

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

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



## Bilag 2: GRADE

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

Tabel 4. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål

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

**Kvalitet af den samlede evidens** MODERAT

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

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



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

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

# Application for the assessment of dupilumab for treatment of adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps

## Contents

<b>1.</b>	<b>Basic information</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Abbreviations</b> .....	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Summary</b> .....	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Literature search</b> .....	<b>7</b>
4.1	Relevant studies .....	7
4.2	Main characteristics of included studies .....	7
<b>5.</b>	<b>Clinical questions</b> .....	<b>10</b>
5.1	What is the added clinical value of dupilumab as compared to standard treatment in Denmark for patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)? .....	10
5.1.1	Presentation of relevant studies .....	10
5.1.2	Results per study .....	12
5.1.3	Comparative analyses .....	17
<b>6.</b>	<b>Other considerations</b> .....	<b>19</b>
6.1	Patients with need of systemic corticosteroids .....	19
6.2	The consequence of prolonged dosing intervals .....	20
6.3	Number of patients with CRSwNP, who are candidates for dupilumab in Denmark.....	21
6.4	Duration of treatment and risk of re-bound effect in response to treatment discontinuation.....	22
<b>7.</b>	<b>Appendices</b> .....	<b>24</b>
7.1	Main characteristics of included studies .....	24
7.2	Summary of patients with conjunctivitis.....	32
7.3	Statistical considerations .....	33
7.4	Results per study .....	35
7.5	Validation of proportional hazard assumption in Cox models .....	39
<b>8.</b>	<b>References</b> .....	<b>49</b>



## 1. Basic information

Kontaktoplysninger	
<b>Navn</b>	Sheila Tuyet Tang
Titel	Medical Advisor, PhD
Ansvarsområde	Clinical/medical
Telefonnummer	+45 2443 9985
E-mail	<a href="mailto:sheila.tang@sanofi.com">sheila.tang@sanofi.com</a>
<b>Navn</b>	Birgitte Fyhn
Titel	Head of Market Access & External Affairs, Country Chair Denmark
Ansvarsområde	Market access
Telefonnummer	+45 2488 6032
E-mail	<a href="mailto:birgitte.fyhn@sanofi.com">birgitte.fyhn@sanofi.com</a>

Overview of the pharmaceutical	
<b>Proprietary name</b>	Dupixent
<b>Generic name</b>	dupilumab
<b>Marketing authorization holder in Denmark</b>	Sanofi A/S
<b>ATC code</b>	D11AH05
<b>Pharmacotherapeutic group</b>	Other dermatological preparations, agents for dermatitis, excluding corticosteroids
<b>Active substance(s)</b>	dupilumab
<b>Pharmaceutical form(s)</b>	Solution for injection
<b>Mechanism of action</b>	<p>Dupilumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody that inhibits interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13) signalling. Dupilumab inhibits IL-4 signalling via the Type I receptor IL-4R<math>\alpha</math>/<math>\gamma</math>c, and both IL-4 and IL-13 signalling through the Type II receptor IL-4R<math>\alpha</math>/IL-13R<math>\alpha</math>. IL-4 and IL-13 are major drivers of human type 2 inflammatory disease, such as atopic dermatitis, asthma, and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP).</p> <p>Blocking the IL-4/IL-13 pathway with dupilumab in patients decreases many of the mediators of type 2 inflammation.</p>

**Overview of the pharmaceutical**

<b>Dosage regimen</b>	<p>The recommended dose of dupilumab for adult patients is an initial dose of 300 mg followed by 300 mg given every other week.</p> <p>Dupilumab is intended for long-term treatment. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment for CRSwNP. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 24 weeks.</p>
<b>Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)</b>	<p>Dupixent is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adults with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control.</p>
<b>Other approved therapeutic indications</b>	<p>Asthma: Dupixent is indicated in adults and adolescents 12 years and older as add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation characterised by raised blood eosinophils and/or raised fraction of exhaled nitric oxide (FeNO), who are inadequately controlled with high dose inhaled corticosteroid plus another medicinal product for maintenance treatment.</p> <p>Atopic dermatitis (adults and adolescents): Dupixent is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.</p> <p>Atopic dermatitis (children 6 to 11 years of age): Dupixent is indicated for the treatment of severe atopic dermatitis in children 6 to 11 years old who are candidates for systemic therapy.</p>
<b>Will dispensing be restricted to hospitals?</b>	<p>Yes, only Hospitals dispensing rule BEGR.</p>
<b>Combination therapy and/or co-medication</b>	<p>Yes, Dupixent is given as an add-on therapy with intranasal corticosteroids</p>
<b>Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations</b>	<p>Prefilled syringe 300 mg</p> <p>Each pre-filled syringe contains 300 mg of dupilumab in 2 mL solution (150 mg/ml)</p>
<b>Orphan drug designation</b>	<p>No</p>

## 2. Abbreviations

ANCOVA	analysis of covariance
CI	confidence interval
CMQ	Custom MedDRA Queries
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps
CSR	Clinical Study Report
CT	Computed tomography
DMC	Danish Medicines Council
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FEV1	forced expiratory volume in 1 second
HBsAg	hepatitis B surface antigen
HIV	human immunodeficiency virus
HR	hazard ratio
IgE	Immunoglobulin E
IL-4	interleukin-4
IL-13	interleukin-13
ITT	intention-to-treat
LMK score	Lund MacKay score
LS	least squares
mAb	monoclonal antibody
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MCID	minimal clinically important difference
MFNS	mometasone furoate nasal spray
NA	not applicable
NERD	Non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease
NP	nasal polyps
NPS	Nasal polyps score
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
RR	relative risk
SC	subcutaneous
SCS	systemic corticosteroids
SD	standard deviation
SE	standard error
SINUS-24	LIBERTY NP SINUS-24
SINUS-52	LIBERTY NP SINUS-52
SNOT-22	22-item Sino-Nasal Outcome Test
TEAE	treatment-emergent adverse event
TSS	total symptom score
q2w	every 2 weeks
q4w	every 4 weeks
UPSIT	university of Pennsylvania smell identification test
v	Visit
WOFC	worst observation carried forward

### 3. Summary

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is an inflammatory disease affecting the paranasal sinuses and the nasal cavity. Key clinical features include nasal congestion, nasal discharge, facial pressure and loss of smell.

Patients with CRSwNP often experience a high symptom burden and the disease has a significant impact on quality of life. The symptoms of rhinosinusitis per se are associated with a dramatic reduction in quality of life and in addition, patients suffer from sleep disturbance and fatigue because of their nasal congestion/obstruction. Furthermore, a higher prevalence of depression compared to the general population (11-40% vs 10-16%) has been observed as well as a significant olfactory dysfunction. Of note, there is a well-documented association between depression and olfactory dysfunction.

A substantial proportion of CRSwNP patients cannot be controlled with current treatment modalities, and thus may need recurring systemic corticosteroid use and sinus surgery. Albeit efficient in the short term, long-term use of systemic corticosteroids cannot be recommended due to substantial side effects. Surgery can remove the mechanical blockage, but in some difficult-to-treat patients, polyps reoccur after some time. Consequently, there is a substantial unmet medical need for a subset of CRSwNP patients.

CRSwNP is primarily mediated by type 2 inflammation. Dupilumab, which is a monoclonal antibody that targets type 2 inflammatory conditions by blocking IL-4 and IL-13 signalling, has already shown good efficacy in other type 2 inflammation-mediated diseases like atopic dermatitis and asthma. The phase 3 studies SINUS-24 and SINUS-52 have investigated the efficacy and safety of dupilumab as an add-on treatment to standard intranasal corticosteroids in patients with severe uncontrolled CRSwNP. These studies, especially the SINUS-52 study, form the basis of the present application.

The effect of dupilumab on quality of life was measured by the patient-reported 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22). After 52 weeks of treatment, the mean (standard deviation, SD) global SNOT-22 score was 44.05 (22.66) for the placebo group versus 21.67 (19.16) for patients treated with 300 mg dupilumab q2w. This corresponded to a least-squares (LS) mean change from baseline (standard error, SE) of -8.88 (1.61) in the placebo group versus -29.84 (1.63) in the dupilumab group. The LS mean difference (95% confidence interval, CI) between dupilumab and placebo at 52 weeks was -20.96 (-25.03; -16.89),  $p < 0.0001$  in favour of dupilumab. This LS mean difference of more than 20 points reflects a notable improvement in quality of life for the patients, which is considerably higher than both the internationally recognised minimal clinically important difference (MCID) of 8.9 points and the MCID of 12 points defined by the Danish Medicines Council. The latter is less recognised internationally and the MCID proposed for patients undergoing medical intervention.

The effect of dupilumab on burden of disease was measured by bilateral endoscopic nasal polyp score (NPS). After 52 weeks of treatment, the mean (SD) global NPS was 6.10 (1.52) for the placebo group versus 3.76 (2.20) for those receiving 300 mg dupilumab q2w. This corresponded to an LS mean change from baseline (SE) of 0.15 (0.15) in the placebo group versus -2.24 (0.15) in the dupilumab group. The LS mean difference (95% CI) between dupilumab and placebo at 52 weeks was -2.40 (-2.77; -2.02),  $p < 0.0001$ , in favour of dupilumab.

[REDACTED]

Pooled data from SINUS-24 and SINUS-52 showed that the risk of taking systemic corticosteroids was reduced by 74% in patients receiving dupilumab as compared to placebo. Moreover, data from SINUS-52 showed progressive improvement throughout from week 0 to week 52 in patients treated with dupilumab, both in terms of NPS and SNOT-22. In contrast, symptoms worsened after discontinuation of dupilumab at week 24 in patients in SINUS-24. This underscores the need for continued suppression of type 2 inflammation for sustained disease control and the risk of re-bound effect if treatment is discontinued.

In conclusion, CRSwNP patients treated with 300 mg dupilumab q2w experienced an improved quality of life reflected by a significantly reduced SNOT-22 score and a decreased disease burden reflected by a significantly reduced NPS score, both as compared to placebo. The safety profile of dupilumab was comparable to placebo. Thus, treatment with dupilumab could improve the lives of patients with severe uncontrolled CRSwNP compared with standard of care.

## 4. Literature search

The following clinical studies have compared dupilumab to placebo on a background of continued use of corticosteroids twice daily:

- LIBERTY NP SINUS-24 (NCT02912468)
- LIBERTY NP SINUS-52 (NCT02898454)

The results of LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52 (in the following referred to as SINUS-24 and SINUS-52, respectively) were published in one article by Bachert et al in 2019 [1], see Table 1. This publication, together with the European Public Assessment Report (EPAR) for dupilumab [2], will be used for the assessment of dupilumab. According to the protocol from the Danish Medicines Council (DMC), no further data needs to be searched for. [3]

Additionally, data from the clinical study report (CSR) for SINUS-52 is used in the application. These strictly confidential data are highlighted in [REDACTED]

### 4.1 Relevant studies

**Table 1** Relevant studies included in the assessment

Reference	Trial name	NCT number	Dates of study
Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. <i>Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650. [1]</i>	LIBERTY NP SINUS-24	NCT02912468	December 2016 – July 2018
	LIBERTY NP SINUS-52	NCT02898454	November 2016 – November 2018

### 4.2 Main characteristics of included studies

Main characteristics of the studies included in the assessment are provided in appendix 7.1, Table 10 and Table 11.

#### *LIBERTY NP SINUS-24*

Briefly, the included study LIBERTY NP SINUS-24 (ClinicalTrials.gov National Clinical Trial no. NCT02912468) was a multinational, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial assessing the efficacy and safety of dupilumab added to the standard of care in adult patients with severe CRSwNP. It was undertaken in 67 centres in 13 countries (Bulgaria, Czechia, France, Germany, Hungary, Italy, the Netherlands, Poland, Romania, Ukraine, Russia, the UK, and the USA). The trial consisted of a 4-week run-in period, a 24-week treatment period, and a 24-week follow-up period.

Eligible patients were aged 18 years or older with bilateral nasal polyps and symptoms despite intranasal corticosteroid therapy and had received systemic corticosteroids in the preceding two years or had undergone prior sinonasal surgery. At screening, patients were required to have a bilateral endoscopic NPS of at least 5 (maximum 8), with a minimum score of 2 for each nostril, and exhibit at least two of the following symptoms: nasal congestion or

obstruction (patient-assessed symptom severity score of at least 2 of 3, and a weekly average score of at least 1 at randomisation; 0=no symptoms, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe) and either loss of smell or nasal discharge (anterior or posterior). Patients who had a forced expiratory volume in 1 second (FEV1) of 50% or lower than the predicted normal or participated in other dupilumab studies were excluded.

Patients were randomly assigned (1:1) to subcutaneous dupilumab 300 mg or placebo every 2 weeks for 24 weeks. The patients were randomly assigned centrally with a permuted block randomisation schedule. The randomisation block size was four. Randomisation was stratified by asthma or non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease status at screening, previous surgery at screening, and country. During the 4-week run-in period and throughout the trial, the patients received 100 µg of mometasone furoate nasal spray (MFNS) in each nostril twice daily. Visits were scheduled every 2 weeks from randomisation to week 8 and at weeks 16 and 24, with follow-up visits at week 36 and 48.

The coprimary endpoints were change from baseline in endoscopic NPS and nasal congestion/obstruction severity (based on monthly average of daily score recorded by patients) at week 24.

The secondary endpoints were:

- Change from baseline at week 24 in opacification of sinuses measured by Lund-Mackay (LMK) computed tomography (CT) score
- Change from baseline at week 24 in total symptom score (TSS)
- Change from baseline at week 24 in the University of Pennsylvania smell identification test (UPSIT) score
- Change from baseline at week 24 in severity of decreased/loss of smell as assessed by participant daily change from baseline at week 24 in 22-item SNOT-22 scores
- Rescue treatment use: estimate of percentage of participants with  $\geq 1$  event by week 24 obtained using the Kaplan-Meier method
- Change from baseline at week 24 in FEV1 for participants with asthma

Safety assessments included vital signs, physical examination, clinical laboratory assessment, 12-lead electrocardiogram findings, and incidence of adverse events and serious adverse events.

Between Dec 5, 2016, and Aug 3, 2017, 276 patients were enrolled, with 143 in the dupilumab group and 133 in the placebo group receiving at least one study drug dose. The trial has been completed.

#### *LIBERTY NP SINUS-52*

Briefly, the included study LIBERTY NP SINUS-52 (NCT02898454) was a multinational, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial assessing dupilumab added to the standard of care in adult patients with severe CRSwNP. It was undertaken in 117 centres in 14 countries (Argentina, Australia, Belgium, Canada, Chile, Israel, Mexico, Portugal, Russia, Spain, Sweden, Turkey, Japan, and the USA). The trial consisted of a 4-week run-in period, a 52-week treatment period, and a 12-week follow-up period.

Eligible patients were aged 18 years or older with bilateral nasal polyps and symptoms despite intranasal corticosteroid therapy and had received systemic corticosteroids in the preceding two years or had undergone prior sinonasal surgery. At screening, patients were required to have a bilateral endoscopic NPS of at least 5 (maximum 8), with a minimum score of 2 for each nostril, and exhibit at least two of the following symptoms: nasal congestion or obstruction (patient-assessed symptom severity score of at least 2 of 3, and a weekly average score of at least 1 at randomisation; 0=no symptoms, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe) and either loss of smell or nasal discharge

(anterior or posterior). Patients who had an FEV1 of 50% or lower than the predicted normal or participated in other dupilumab studies were excluded.

Patients were randomly assigned (1:1:1) to dupilumab 300 mg every 2 weeks for 52 weeks, dupilumab 300 mg every 2 weeks for 24 weeks and then every 4 weeks for the remaining 28 weeks, or placebo every 2 weeks for 52 weeks. The patients were randomly assigned centrally with a permuted block randomisation schedule. The randomisation block size was six. Randomisation was stratified by asthma or non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease status at screening, previous surgery at screening, and country. During the 4-week run-in period and throughout the trial, the patients received 100 µg of MFNS in each nostril twice daily. Visits were scheduled every 2 weeks from randomisation to week 8, and at weeks 16, 24, 40, and 52, with a follow-up visit at week 64.

The coprimary endpoints were change from baseline in endoscopic NPS and nasal congestion/obstruction severity (based on monthly average of daily score recorded by patients) at week 24.

The secondary endpoints were:

- Change from baseline at week 24 in opacification of sinuses measured by LMK score
- Change from baseline at week 24 in TSS
- Change from baseline at week 24 in the UPSIT score
- Change from baseline at week 24 in severity of decreased/loss of smell as assessed by participant daily
- Change from baseline at week 24 in the SNOT-22 scores
- Change from baseline at week 52 in the nasal polyp score
- Change from baseline at week 52 in nasal congestion/obstruction symptom severity score
- Change from baseline at week 52 in SNOT-22
- Rescue treatment use: estimate of percentage of participants with  $\geq 1$  event by week 52 obtained using the Kaplan-Meier method
- Change from baseline at week 24 in FEV1 For participants with asthma.

Safety assessments included vital signs, physical examination, clinical laboratory assessment, 12-lead electrocardiogram findings, and incidence of adverse events and serious adverse events. In addition, changes in blood eosinophil count; serum total IgE; thymus and activation-regulated chemokine (C-C motif chemokine 17), periostin, and plasma eotaxin-3 (C-C motif chemokine 26) concentrations; and eosinophil cationic protein and eotaxin-3 concentrations and total immunoglobulin E (IgE) in nasal secretions were also assessed.

Between Nov 28, 2016, and Aug 28, 2017, 448 patients were enrolled in SINUS-52, with 150 receiving at least one dose of dupilumab every 2 weeks, 145 receiving at least one dose of dupilumab every 2 weeks for 24 weeks and every 4 weeks until week 52, and 153 receiving at least one dose of placebo. The trial has been completed.



## 5. Clinical questions

### 5.1 What is the added clinical value of dupilumab as compared to standard treatment in Denmark for patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)?

#### *Population*

Patients with severe CRSwNP with bilateral polyps, who have experienced insufficient efficacy of one or more functional endoscopic sinus surgeries or are not candidates for surgery and fulfill three of the criteria listed below:

- Type 2 inflammation
- Need for systemic corticosteroid treatment (or systemic corticosteroid treatment is contraindicated)
- Substantially reduced quality of life
- Substantial loss of smell
- Diagnosed with asthma

#### *Intervention*

Dupilumab 300 mg subcutaneously every 2 weeks (q2w) on a background of intranasal corticosteroid administered twice daily.

#### *Comparator*

Placebo on a background of intranasal corticosteroid administered twice daily.

#### 5.1.1 Presentation of relevant studies

CRSwNP is a chronic inflammatory disease affecting the paranasal sinuses and the nasal cavity. It is characterised by a defect in the mucosal barrier and in the removal of allergens, microbes, mucus and particulates from the air. This leads to frequent microbial infections causing the clinical symptoms and recurrent acute illnesses or chronic inflammation of the nose and sinuses. Key clinical features of CRSwNP include nasal congestion, nasal discharge, facial pressure and loss of smell. In addition to experiencing a high disease burden, CRSwNP patients often suffer from multiple comorbidities, including asthma, allergic rhinitis and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-exacerbated respiratory disease. [4-6] CRSwNP patients with asthma as comorbidity have a higher disease burden with more severe or refractory disease and worse health-related quality of life, nasal obstruction, loss of smell, poor asthma control and NSAID-exacerbated respiratory disease. [7-10]

CRSwNP has a significant impact on quality of life. [7, 8, 11-13] The symptoms of rhinosinusitis are associated with a dramatic reduction in quality of life [14] and patients suffer from sleep disturbance and fatigue as a result of their nasal congestion/ obstruction. [15-18] Also, a higher prevalence of depression compared to the general population (11-40% vs 10-16%) [18-20] is observed as well as a significant olfactory dysfunction. [21, 22] Moreover, the association between depression and olfactory dysfunction is well-documented. [23] In the Nordic RHINE study (10 year follow up) with 5 different countries including Denmark they found that the incident of CRS is associated with impairment in sleep quality. [17]

As much as 61-83% of the patients with CRS is experiencing olfactory dysfunction giving rise to daily problems, such as food preparation, decreased appetite, decreased sense of self-hygiene and more importantly not being able to detect spoiled foods and safety hazards as smoke, chemicals and gas leaks, all which can cause significant harm. [22] The impairment in olfactory communication, e.g., through pheromones is affecting patients' mood, behavior, social interaction and physiology. [24] A Danish paper highlighted loss of smell as an important clinical parameter of

relevance. [25] In another Danish study, Lange et al., reported that CRS patients recruited from the general population had a significant reduced health-related quality of life measured by EQ-5D index score and visual analogue score (VAS). [21] The risk factors for olfactory dysfunction in CRSwNP patients are first of all physical obstruction of the olfactory cleft by nasal polyps, increased local and systemic eosinophilia and comorbid asthma. These are all risks that increase the overall inflammatory responses affecting the olfactory function. CRSwNP patients have a higher prevalence and severity in their olfactory dysfunction than patients with CRS without nasal polyps. [26]

Current surgical and medical treatments of CRSwNP seeks to reduce the burden of symptoms and future interventions for patients. However, a substantial proportion of patients cannot be controlled with current modalities. This leads to cycles of rescue attempts with courses of systemic corticosteroids and/or surgery. Though systemic corticosteroids are efficient in the short term; long term use cannot be recommended due to substantial side effects. Surgery can remove the mechanical blockage, but in some difficult-to-treat patients, polyps reoccur after some time. [4, 27] CRSwNP with asthma is considered to be the most refractory CRS type, which easily relapses and is very difficult to treat. Of note, the need for surgery is higher in CRSwNP patients with asthma as comorbidity than in patients with CRSwNP alone. As a result, the unmet medical need for the subset of CRSwNP patients who cannot be controlled with currently available treatment options is substantial especially for those with severe disease.

CRSwNP is primarily mediated by type 2 inflammation; however, existing therapies for CRSwNP do not address this underlying disease mechanism. Dupilumab is a monoclonal antibody that blocks IL-4 and IL-13 signalling and thereby targets type 2 inflammatory conditions. [28] It has already shown good efficacy in other type 2 inflammation-mediated diseases like moderate-to-severe atopic dermatitis and severe asthma. [29-32] The phase 3 studies SINUS-24 and SINUS-52 have investigated the efficacy and safety of dupilumab as an add-on treatment to standard intranasal corticosteroids in patients with severe uncontrolled CRSwNP. [1]

Eligibility criteria were the same for SINUS-24 and SINUS-52. The studies did, however, differ in terms of duration of treatment, dosing intervals and duration of post treatment follow up. [1] An overview is provided in Table 2.

**Table 2** Overview of studies, treatments, dosing intervals and available follow-up

	Treatment	Duration of treatment (weeks)	Dosing intervals	Post treatment follow-up	Total follow-up
<b>SINUS-24</b>	Dupilumab	24	q2w	24	48
	Placebo	24	q2w	24	48
	Dupilumab – group A	52	q2w	12	64
<b>SINUS-52</b>	Dupilumab – group B	52	First 24 weeks: q2w Remaining weeks: q4w	12	64
	Placebo – group C	52	q2w	12	64

*All dupilumab doses were 300 mg. Abbreviations: q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks*

According to the DMC protocol, assessment of dupilumab should be based on data with the longest possible follow-up. In addition, the dosing interval of interest is q2w. [3] For these reasons, the assessment will primarily be based on a comparison between group A (dupilumab q2w) and group C (placebo) of the SINUS-52 study. However, for some outcomes, it will be relevant to use pooled data; for this reason, both SINUS-24 and SINUS-52 studies are included in the assessment. Information on the specific data used will be provided throughout the application.

### 5.1.2 Results per study

Result overviews for SINUS-24 and SINUS-52 are provided in appendix 7.4, Table 14 and Table 15. Considerations related to single-study statistical analyses are provided in appendix 7.3. The results provided are for the intention-to-treat (ITT) populations, defined as all participants who were randomly assigned. For adverse events, data presented are for the safety populations.

#### *Treatment-related adverse events – quantitative analysis*

The safety population was defined as all patients exposed to the investigational medicinal product, regardless of the amount of exposure. Treatment-related treatment-emergent adverse events (TEAEs) were defined as adverse events considered by the investigator to be related to the treatment. As these data were specified neither in the published article nor in the EPAR or CSR, post hoc calculations were conducted to provide the data for this application. [33]

[REDACTED]

#### *Adverse events – qualitative analysis*

Two different safety assessments are referred to in the following. The first ('pooled safety data – 24 weeks') is a pooled integrated assessment of the safety adverse events data from SINUS-24 and SINUS-52. Pooled safety data – 24 weeks focus on the first 24 weeks of treatment and combines both dupilumab groups (group A and B) in SINUS-52 up to week 24 with the dupilumab group in SINUS-24 and the placebo groups in both studies until week 24. [1] The second ('safety data – 52 weeks') is a safety assessment based on data from SINUS-52 only, combining all treatment groups until week 52. [1, 34]

#### **Treatment-emergent adverse events**

Table 3 and Table 4 provide an overview of TEAEs in the 'pooled safety data – week 24' and 'safety data – 52 weeks', respectively. Over the 52-week period in SINUS-52, incidences of cough, bronchitis, arthralgia, accidental overdose and injection site reactions were slightly more frequent in the two dupilumab groups than in the placebo group. [1]

**Table 3 Treatment-emergent adverse events from pooled safety data – 24 weeks**

	Placebo (n=282)	Dupilumab q2w (n=440)
<b>Treatment-emergent adverse events</b>		
Any	208 (74%)	305 (69%)
Any serious	16 (6%)	15 (3%)
Any leading to death	0	0
Any leading to permanent discontinuation	15 (5%)	11 (3%)
<b>Treatment-emergent adverse events occurring in ≥5% of patients*</b>		
Asthma	20 (7%)	7 (2%)
Epistaxis	20 (7%)	25 (6%)
Headache	24 (9%)	32 (7%)
Injection-site erythema <sup>†</sup>	22 (8%)	28 (6%)
Nasal polyps	33 (12%)	12 (3%)
Nasopharyngitis	41 (15%)	55 (13%)

*\*According to the preferred terms of the Medical Dictionary for Regulatory Activities; asthma refers to a worsening of asthma, and nasal polyps refers to a worsening of nasal polyps leading to surgery or systemic corticosteroid use. †Injection-site reaction was a prespecified adverse event of interest in the protocol. Abbreviations: q2w: every two weeks. Data are from Bachert et al, 2019, Table 4 [1]*

**Table 4 Treatment-emergent adverse events in safety data – 52 weeks**

	Placebo (n=150)	Dupilumab q2w-q4w (n=148)	Dupilumab q2w (n=149)
<b>Treatment-emergent adverse events</b>			
Any	136 (91%)	132 (89%)	124 (83%)
Any serious	15 (10%)	10 (7%)	8 (5%)
Any leading to death	0	1 (0.7%)	0
Any leading to permanent treatment discontinuation	17 (11)	2 (1%)	6 (4%)
<b>Treatment-emergent adverse events occurring in ≥5% of patients*</b>			
Nasopharyngitis	36 (24%)	31 (21%)	30 (20%)
Upper respiratory tract infection	19 (13%)	8 (5%)	10 (7%)
Bronchitis	8 (5%)	9 (6%)	9 (6%)
Sinusitis	17 (11%)	13 (9%)	8 (5%)
Acute sinusitis	16 (11%)	5 (3%)	5 (3%)
Headache	18 (12%)	16 (11%)	14 (9%)
Epistaxis	20 (13%)	7 (5%)	13 (9%)
Cough	8 (5%)	9 (6%)	9 (6%)
Nasal polyps	25 (17%)	15 (10%)	8 (5%)
Asthma	19 (13%)	13 (9%)	6 (4%)
Back pain	9 (6%)	6 (4%)	8 (5%)
Arthralgia	2 (1%)	11 (7%)	7 (5%)
Injection-site erythema	11 (7%)	10 (7%)	11 (7%)
Injection site reaction	3 (2%)	8 (5%)	5 (3%)
Accidental overdose	11 (7%)	12 (8%)	5 (3%)

\*According to Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred terms. Asthma refers to a worsening of asthma, nasal polyps refers to a worsening of nasal polyps leading to surgery or systemic glucocorticoid use, and sinusitis refers to a worsening of sinusitis. Abbreviations: q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks. Data are from Bachert et al, 2019, suppl. app. Tables S13 and S20 [1]

#### Treatment-related TEAEs



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Conjunctivitis**

According to the EPAR for dupilumab, conjunctivitis and keratitis related events have been reported with dupilumab, predominantly in patients with atopic dermatitis. [2] A recent real-world evidence analysis of efficacy and risk of adverse events in atopic dermatitis patients treated with dupilumab concluded, that dupilumab is a successful and well-tolerated therapy for atopic dermatitis, but ocular adverse events commonly occur. [35] A thorough analysis of occurrence of and risk factors for conjunctivitis in dupilumab clinical studies was published in 2019 and concluded that most cases of conjunctivitis were mild to moderate. Importantly, the incidence was lower in asthma and CRSwNP clinical studies as compared to in atopic dermatitis studies. [36]

In the pooled safety data – 24 weeks, conjunctivitis was reported in seven patients receiving dupilumab and in one patient receiving placebo. None of the conjunctivitis cases were serious, severe, or resulted in treatment discontinuation. [1]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Quality of life – 22-item Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)

SNOT-22 is a disease specific and validated patient rated outcome measure. Each of its 22 items is scored on a scale from 0 (no problem) to 5 (problem as bad as it can be). The range of the global score is 0 to 110, and lower scores indicate less impact. [37] According to the most recent evidence-based recommendations from the international EPOS2020 guideline, the minimal clinically important difference (MCID) for SNOT-22 score is defined as 8.9 [4] This cut-off value is based on multiple, comprehensive studies. [38, 39] SNOT-22 score after 52 weeks was a key secondary endpoint in the SINUS-52 study. [1]

Data from SINUS-52 showed that after 52 weeks of treatment, the mean (SD) global SNOT-22 score was 44.05 (22.66) for the placebo group (group C) versus 21.67 (19.16) for dupilumab (group A). This corresponded to a least-squares (LS) mean change from baseline (SE) of -8.88 (1.61) in the placebo group versus -29.84 (1.63) in dupilumab group A. The LS mean difference (95% CI) between dupilumab (group A) and placebo was -20.96 (-25.03; -16.89),  $p < 0.0001$  in favour of dupilumab. [1] See Table 6.

**Table 6** SNOT-22 score after 52 weeks

	Placebo (N=153)*		Dupilumab 300 mg q2w (N=150)*		LS mean difference vs placebo (95% CI, p value)
	Mean (SD)	LS mean change from baseline (SE)	Mean (SD)	LS mean change from baseline (SE)	
<b>SNOT-22 score</b>	44.05 (22.66)	-8.88 (1.61)	21.67 (19.16)	-29.84 (1.63)	-20.96 (-25.03; -16.89), $p < 0.0001$

From Bachert et al, Table 2. [1] \*Number of patients with SNOT-22 data at 52 weeks: placebo, 143; dupilumab 300 mg q2w, 143. Abbreviations: CI: confidence interval; LS: least-squares; SD: standard deviation; SE: standard error; SNOT-22: 22-item Sino-Nasal Outcome Test; q2w: every 2 weeks.

### Burden of disease – nasal polyp score (NPS)

Bilateral NPS, a physician-reported outcome evaluated by endoscopy, was used as a measure of disease burden. Each nostril was given a score between 0 (no polyps) and 4 (large polyps causing complete obstruction of the inferior nasal cavity), and the bilateral NPS score was calculated as the sum of the right and left nostril scores and thus ranges from 0 to 8 with a lower number indicating less disease burden. [40] NPS score after 52 weeks was a key secondary endpoint in the SINUS-52 study. [1]

Data from SINUS-52 showed that after 52 weeks of treatment, the mean (SD) global NPS was 6.10 (1.52) for the placebo group versus 3.76 (2.20) for dupilumab group A. This corresponded to an LS mean change from baseline (SE) of 0.15 (0.15) in the placebo group versus -2.24 (0.15) in dupilumab group A. The LS mean difference (95% CI) between dupilumab group A and placebo was -2.40 (-2.77; -2.02),  $p < 0.0001$ , in favour of dupilumab. [1] See Table 7.

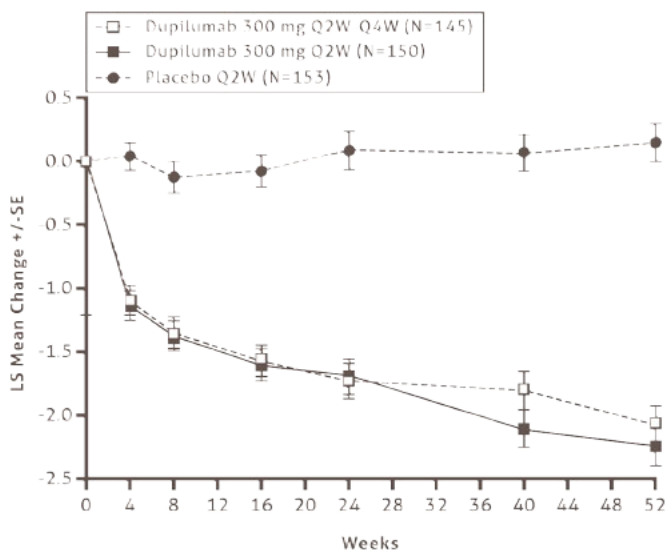


**Table 7 NPS score after 52 weeks**

	Placebo (N=153)*		Dupilumab 300 mg q2w (N=150)*		LS mean difference vs placebo (95% CI, p value)
	Mean (SD)	LS mean change from baseline (SE)	Mean (SD)	LS mean change from baseline (SE)	
<b>NPS score</b>	6.10 (1.52)	0.15 (0.15)	3.76 (2.20)	-2.24 (0.15)	-2.40 (-2.77; -2.02), p<0.0001

From Bachert et al, Table 2. [1] \*Number of patients with NPS data at 52 weeks: placebo, 142; dupilumab 300 mg q2w, 141. Abbreviations: CI: confidence interval; LS: least-squares; NPS: nasal polyps score; SD: standard deviation; SE: standard error; q2w: every 2 weeks

Data from SINUS-52 also showed a progressive improvement in NPS score over time (Figure 1) [2]

**Figure 1 Nasal polyp score over time in SINUS-52**


Abbreviations: LS: least squares; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; SE: standard error. From the European Public Assessment Report for dupilumab [2]

### 5.1.3 Comparative analyses

Comparative analyses are provided for SINUS-52, as this study had the longest follow-up. An overview of the comparative analysis results is provided in appendix 7.4, Table 16. Considerations related to the calculations are provided in appendix 7.3. The results provided are for the ITT populations, group A (300 mg dupilumab q2w) and group C (placebo).

#### Treatment-related TEAEs





### *SNOT-22*

Treatment with dupilumab was significantly different from placebo after 52 weeks in terms of SNOT-22 mean change from baseline. The absolute difference (95% CI) was -20.96 (-25.03; -16.89) in favour of dupilumab.

An average difference of more than 20 points is well above both the cut-off limit of 8.9 points considered clinically relevant among international experts [4] and the stricter limit of 12 points defined by the DMC. [3]

### *NPS*

Treatment with dupilumab was significantly different from placebo after 52 weeks in terms of NPS mean change from baseline. The absolute difference (95% CI) was -2.40 (-2.77; -2.02) in favour of dupilumab.

## 6. Other considerations

### 6.1 Patients with need of systemic corticosteroids

Rescue with systemic corticosteroids or surgery was allowed during the studies at the investigator's discretion. [2] Pooled data from SINUS-24 and SINUS-52 showed that the proportion of patients who required systemic corticosteroids or effectively underwent sinonasal surgery during the treatment period was significantly lower in the pooled dupilumab q2w group than in the pooled placebo group. This reduction reflects the reductions seen in the separate HRs for patients who received systemic corticosteroids, i.e., the risk of taking systemic corticosteroids is reduced by 74% in the dupilumab group compared to the placebo group; hazard ratio [HR] of 0.26; 95% CI: 0.18; 0.38) (Table 8). See also appendix p32 in Bachert et al, 2019 [1] and the EPAR for dupilumab. [2] The total number of systemic corticosteroid courses per year was reduced by 75% (RR of 0.25; 95% CI: 0.17; 0.37), while the mean individual annualised prescribed total dose of systemic corticosteroid (in mg) during the treatment period was 71% lower in the pooled dupilumab group when compared with the pooled placebo group (60.5 [531.3] mg versus 209.5 [497.2] mg, respectively). [2]

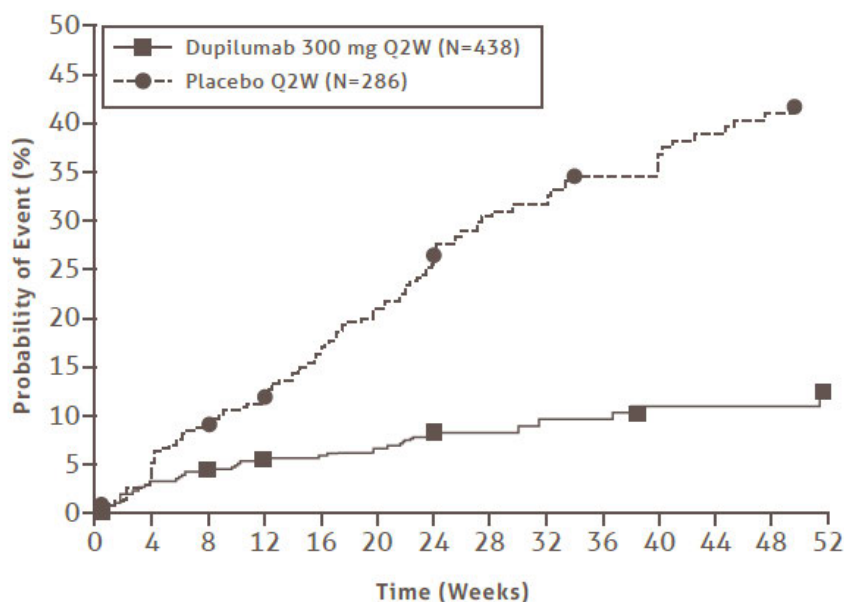
**Table 8** Number of patients requiring rescue with systemic corticosteroids and/or nasal polyp surgery

	Pooled placebo (n=286)	Pooled dupilumab 300 mg q2w (n=438)	Difference vs placebo (HR) (95% CI)
Patients requiring rescue with systemic corticosteroids or nasal polyp surgery — no. (%)	97 (33.9)	42 (9.6)	0.243 (0.169 to 0.351) <i>p</i> <0.0001
Patients requiring rescue with systemic corticosteroids — no. (%)	88 (30.8)	41 (9.4)	0.261 (0.179 to 0.379)
Patients requiring rescue with nasal polyp surgery — no. (%)	22 (7.7)	5 (1.1)	0.174 (0.066 to 0.462)

Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; q2w: every 2 weeks. Data are from Bachert et al, 2019, suppl. app. Table S8 [1]

In the pre-specified multiplicity-adjusted pooled analysis of SINUS-24 and SINUS-52, treatment with dupilumab resulted in significant reduction of systemic corticosteroid use and need for sino-nasal surgery versus placebo (HR of 0.243; 95% CI: 0.169; 0.351) (Figure 2). [1]

**Figure 2 Time to first systemic corticosteroid use or nasal polyp surgery during the treatment period**



	Number at Risk					
Dupilumab 300 mg Q2W	438	416	411	376	129	100
Placebo Q2W	286	260	253	187	93	61

Based on pooled analysis of SINUS-24 and SINUS-52. Abbreviations: q2w: every 2 weeks. From the European Public Assessment Report for dupilumab [2]

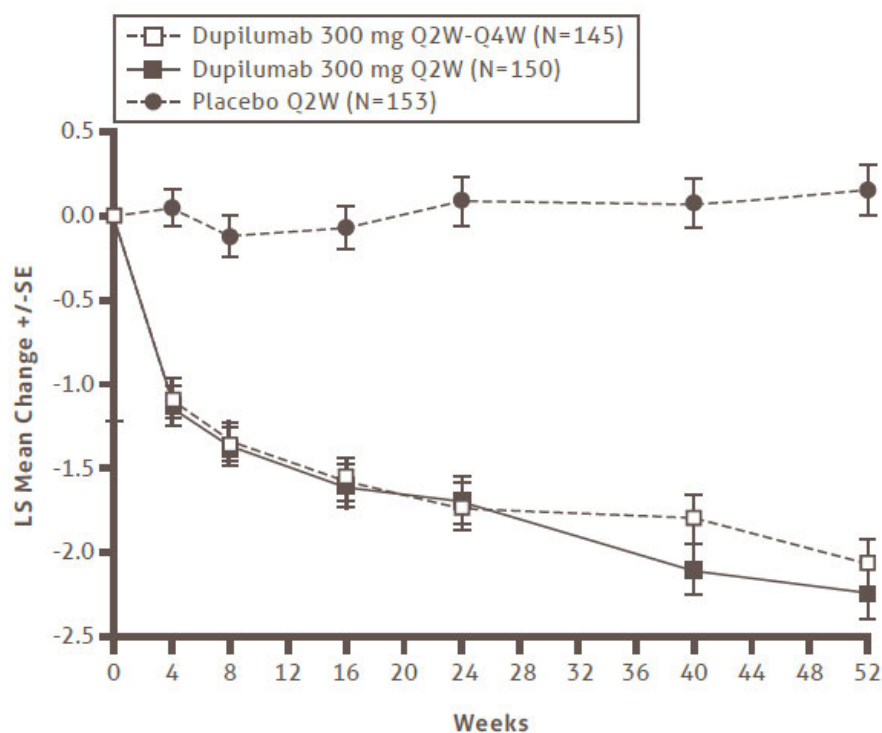
## 6.2 The consequence of prolonged dosing intervals

Comparing NPS change from baseline from week 24 to week 52 in SINUS-52 group A and group B showed progressive improvement over time for both groups (Figure 3). Keeping in mind that the SINUS-52 study was not powered to compare the q2w to the q4w dupilumab treatment regimens, the magnitude of additional improvements observed for NPS from week 24 to week 52 were numerically greater in patients who continued the dupilumab 300 mg q2w regimen (group A) than in those who switched to a dupilumab 300 mg q4w (group B); NPS was  $-0.53$  for group A and  $-0.31$  for group B. [1]

Additionally, for the endpoint LMK CT scan scores, numerical differences were revealed (LMK CT scan score was  $-1.37$  for group A and  $-0.62$  for group B), whereas no differences were found for nasal congestion and for the other secondary endpoints. [1]

Of note, for patients with CRSwNP, dupilumab is only approved for dosing q2w. However, in children with atopic dermatitis, dosing q4w is approved. [2]

**Figure 3 NPS over time in SINUS-52**



Change from baseline over time for NPS in SINUS-52. Abbreviations: LS: least squares; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; SE: standard error. From the European Public Assessment Report for dupilumab [2]

### 6.3 Number of patients with CRSwNP, who are candidates for dupilumab in Denmark

The DMC's expert committee estimates that the number of patients in Denmark who are candidates for dupilumab is 120. [3] This is in line with a new study by Eriksen et al. (2021), which was referred to in the DMC protocol as 'unpublished data' and has since been published. [5]

This prevalence of 120 patients represents a "stock" of eligible patients that have accumulated over the past seven years. For year 2-5, we assume an annual incidence of 17 new eligible patients (calculated as 120 new patients within seven years divided with seven years). That is, the initial stock of 120 eligible patients increases with 17 patients annually in year 2-5.

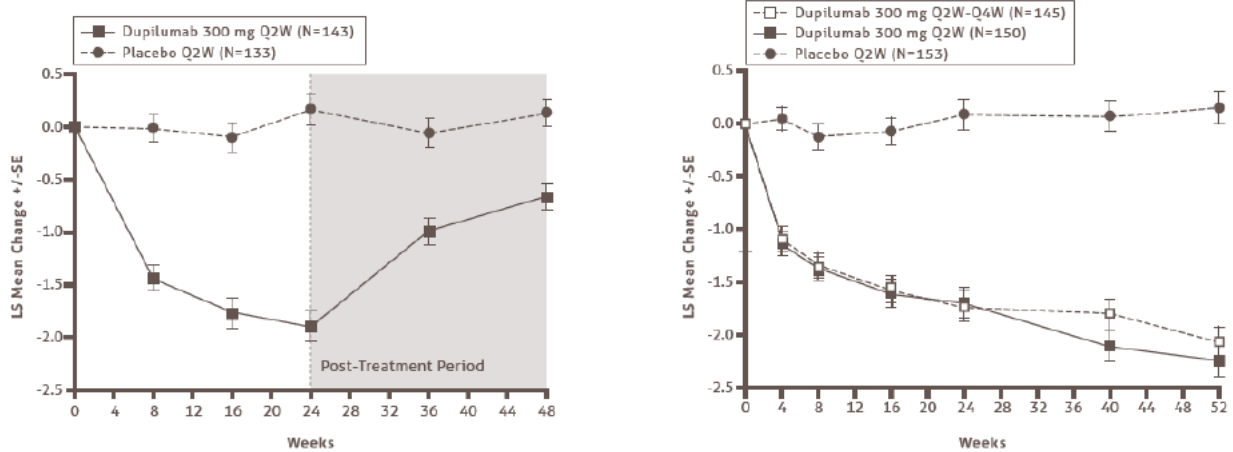
**Table 9 Candidates for dupilumab**

Patient numbers	Candidates for dupilumab
Prevalence (year 1)	120
Yearly incidence (year 2-5)	17

Based on data from the DMC protocol [3] and Eriksen et al. (2021) [5]

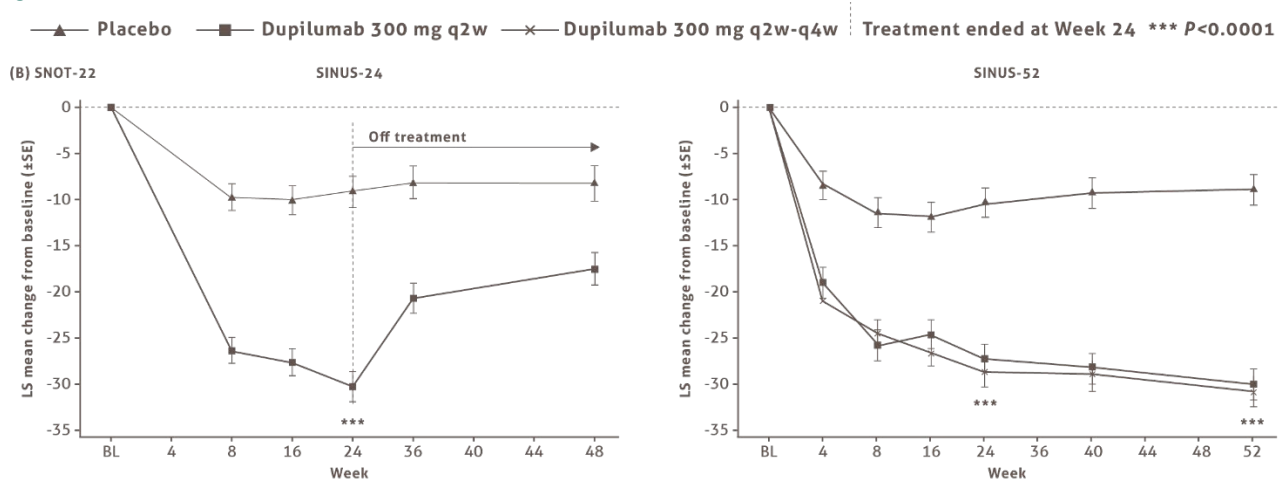
#### 6.4 Duration of treatment and risk of re-bounce effect in response to treatment discontinuation

Data from SINUS-52 showed progressive improvement from week 0 through to week 52 in patients treated with dupilumab, both in terms of NPS (Figure 4, right panel) and SNOT-22 (Figure 5, right panel). In contrast, symptoms worsened after discontinuation of dupilumab at week 24 in patients in SINUS-24 (Figure 4, left panel and Figure 5, left panel). [1] This underscores the need for continued suppression of type 2 inflammation for sustained disease control and the risk of re-bounce effect if treatment is discontinued.

**Figure 4 NPS in SINUS-24 and SINUS-52**


Change from baseline over time for NPS in SINUS-24 (left panel) and SINUS-52 (right panel). Abbreviations: LS: least squares; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; SE: standard error. From the European Public Assessment Report for dupilumab [2]

**Figure 5 SNOT-22 in SINUS-24 and SINUS-52**



Change from baseline over time for SNOT-22 in SINUS-24 (left panel) and SINUS-52 (right panel). Abbreviations: LS: least squares; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; SE: standard error. From Bachert et al, 2019, suppl. app. Figure S3. [1]

## 7. Appendices

### 7.1 Main characteristics of included studies

Table 10

Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-24	
<b>Trial name</b>	LIBERTY NP SINUS-24
<b>NCT number</b>	NCT02912468
<b>Objective</b>	The primary objective of the study was to evaluate the efficacy of dupilumab 300 mg every 2 weeks compared to placebo on a background of mometasone furoate nasal spray in reducing nasal congestion/obstruction severity and endoscopic NPS in patients with bilateral NP.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Bachert C et al.</p> <p>Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials.</p> <p>Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.</p>
<b>Study type and design</b>	<p>LIBERTY NP SINUS-24 was a multinational, multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial assessing the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe uncontrolled CRSwNP. SINUS-24 was done in 67 hospitals or clinical centres in 13 countries.</p> <p>The trial consisted of a 4-week run-in period, a 24-week treatment period and a 24-week follow-up period.</p> <p>Enrolled patients were randomly assigned (1:1) to dupilumab 300 mg every 2 weeks or to matching placebo.</p> <p>Patients were randomly assigned centrally with a permuted block randomisation schedule (with a block size of four) by Interactive Voice Response System or Interactive Web Response System. Randomisation was stratified by asthma or non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-exacerbated respiratory disease status at screening (visit 1), previous surgery at screening, and country. Both patients and investigators were masked to the assigned drug.</p> <p>The study has been completed.</p>
<b>Follow-up time</b>	Up to 52 weeks (4 weeks run-in + 24 weeks treatment + 24 weeks post treatment follow-up).
<b>Population (inclusion and exclusion criteria)</b>	<p>From <i>clinicaltrials.gov</i>:</p> <p><b>Inclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participants with bilateral sinonasal polyposis that despite prior treatment with systemic corticosteroids (SCS) anytime within the past 2 years; and/or had a medical contraindication / intolerance to SCS; and/or had prior surgery for NP at the screening visit, had:</li> </ul>

## Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-24

- An endoscopic bilateral NPS of at least 5 out of a maximum score of 8 (with a minimum score of 2 in each nasal cavity).
- Ongoing symptoms (for at least 8 weeks prior to Visit (V) 1) of nasal congestion/blockage/obstruction with moderate or severe symptom severity (score 2 or 3) at V1 and a weekly average severity of greater than 1 at the time of randomisation (V2), and another symptom such as loss of smell, rhinorrhoea (anterior/posterior).
- Signed written informed consent.

### Exclusion criteria

- Participants <18 years of age.
- Participants who were previously treated in dupilumab studies.
- Participants who had taken:
  - Biologic therapy/systemic immunosuppressant to treat inflammatory disease or autoimmune disease (eg, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, primary biliary cirrhosis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, etc.) within 2 months before V1 or 5 half-lives, whichever was longer.
  - Any experimental monoclonal antibody (mAb) within 5 half-lives or within 6 months before V1 if the half-life was unknown.
  - Anti-immunoglobulin E (IgE) therapy (omalizumab) within 130 days prior to V1.
- Participants who received leukotriene antagonists/modifiers at V1 unless they were on a continuous treatment for at least 30 days prior to V1.
- Initiated allergen immunotherapy within 3 months prior to V1 or planned to begin therapy or changed its dose during the run-in period or the randomised treatment period.
- Participants who undergone any intranasal and/or sinus surgery (including polypectomy) within 6 months prior to V1.
- Participants who had a sinonasal or sinus surgery changing the lateral wall structure of the nose making impossible the evaluation of NPS.
- Participants with conditions/concomitant diseases making them non-evaluable at V1 or for the primary efficacy endpoint such as:
  - Antrochoanal polyps;
  - Nasal septal deviation that would occlude at least one nostril;
  - Acute sinusitis, nasal infection or upper respiratory infection;
  - Ongoing rhinitis medicamentosa;
  - Allergic granulomatous angiitis (Churg-Strauss syndrome), granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), Young's syndrome, Kartagener's syndrome or other dyskinetic ciliary syndromes, concomitant cystic fibrosis;
  - Radiologic suspicion or confirmed invasive or expansive fungal rhinosinusitis.
- Participants with nasal cavity malignant tumour and benign tumours (e.g., papilloma, blood boil, etc.).
- Participants with forced expiratory volume in 1 second (FEV1) 50% or less (of predicted normal).
- Participants who received concomitant treatment prohibited in the study.
- Treatment with a live (attenuated) vaccine within 12 weeks before the baseline visit.



## Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-24

- History of human immunodeficiency virus (HIV) infection or positive HIV serology at screening.
- Positive with hepatitis B surface antigen (HBsAg) or hepatitis C antibody at the screening visit.
- Active chronic or acute infection requiring systemic treatment within 2 weeks before the baseline visit.
- Known or suspected history of immunosuppression.
- Pregnant or breastfeeding women, or women planned to become pregnant or breastfeed during the study.
- Women unwilling to use adequate birth control, if of reproductive potential and sexually active.

### Intervention

During the 4-week run-in period and throughout the trial, patients received 100 µg of mometasone furoate nasal spray (MFNS) in each nostril twice daily. Afterwards, patients received either 300 mg of subcutaneous dupilumab every 2 weeks (N=143) or placebo (N=133) for 24 weeks. Patients were followed up for an additional 24 weeks.

### Baseline characteristics

	LIBERTY NP SINUS-24	
	Placebo (n=133)	Dupilumab, q2w (n=143)
Age	50 (41–60)	52 (39–61)
Sex		
Men	70 (53%)	88 (62%)
Women	63 (47%)	55 (38%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28.36 (5.76)	27.49 (5.11)
Nasal polyp duration (years)	10.77 (8.57)	11.42 (9.69)
Nasal polyp surgery		
≥1 previous surgery	99 (74%)	99 (69%)
≥3 previous surgeries	29 (22%)	33 (23%)
Time since most recent nasal surgery (years)	5.54 (5.07)	5.93 (5.57)
Systemic corticosteroid use in preceding 2 years	87 (65%)	92 (64%)
Bilateral endoscopic nasal polyp score* (scale 0–8)	5.86 (1.31)	5.64 (1.23)
SNOT-22 total score* (scale 0–110)	50.87 (20.22)	48.00 (20.16)
Rhinosinusitis disease severity* (visual analogue scale 0–10 cm)	7.96 (2.06)	7.42 (2.01)
Any type 2 medical history, including asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease	99 (74%)	109 (76%)
Asthma	79 (59%)	82 (57%)
NSAID-exacerbated respiratory disease	38 (29%)	46 (32%)

## Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-24

*Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise specified. q2w=every 2 weeks. SNOT-22=22-item Sino-Nasal Outcome Test; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. \*Higher scores indicate greater disease severity.*

### Primary and secondary endpoints

#### Primary outcome measures

- Change From Baseline at Week 24 in Nasal Congestion/Obstruction Symptom Severity Score
- Change From Baseline at Week 24 in Nasal Polyp Score

#### Secondary measures

- Change from baseline at week 24 in opacification of sinuses measured by LMK score
- Change from baseline at week 24 in total symptom score (TSS)
- Change from baseline at week 24 in the University of Pennsylvania smell identification test (UPSIT) score
- Change from baseline at week 24 in severity of decreased/loss of smell as assessed by participant daily change from baseline at week 24 in 22-item SNOT-22 scores
- Rescue treatment use: estimate of percentage of participants with  $\geq 1$  event by week 24 obtained using Kaplan-Meier Method
- Change from baseline at week 24 in FEV1 for participants with asthma

### Method of analysis

Efficacy analyses were done in the ITT population, defined as all patients who were randomly assigned; data were analysed according to assigned intervention, whether received or not.

Primary and key secondary endpoints were prospectively defined, adjusted for multiplicity, and analysed with a hybrid of the worst observation carried forward (WOCF) and multiple imputation methods, followed by an analysis of covariance (ANCOVA) model with the baseline value of the corresponding endpoint, treatment, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease status, surgery history, and study region as covariates. Statistical inference, including the least squares (LS) means obtained from all 40 imputed data, were combined by use of Rubin's rule. Additional details regarding the multiple imputation methods have been provided below in Appendix 7.3.

A pre-planned pooled integrated assessment of data from SINUS-24 and SINUS-52 were done for the proportion of patients requiring SCS or nasal polyp surgery (actual or planned) during the entire treatment period (dupilumab every 2 weeks and placebo) of both studies. For the proportion of patients requiring SCS or nasal polyp surgery during the treatment period, we pooled the entire dupilumab every 2 weeks treatment period (group A up to 52 weeks and B up to 24 weeks from SINUS-52 and the dupilumab group from SINUS-24) from both studies, and we included a forced censor for the SINUS-52 group B at week 24. The entire placebo treatment period, of up to 52 weeks for SINUS-52 and up to 24 weeks for SINUS-24, was pooled as well. The probability that a patient in each treatment group would require rescue at week 52 was determined with the Cox proportional hazards model and the Kaplan-Meier method. The Cox model used the event as the dependent variable and the study indicator, treatment group, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease strata, previous surgery strata, and study region as covariates. A validation of the assumptions of cox regression and specifically of the proportional hazards assumption is available in Appendix 7.5.

### Subgroup analyses

NA

**Table 11**

Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-52	
<b>Trial name</b>	LIBERTY NP SINUS-52
<b>NCT number</b>	NCT02898454
<b>Objective</b>	The primary objective of the study was to evaluate the efficacy of dupilumab 300 mg every 2 weeks compared to placebo on a background of MFNS in reducing nasal NC/obstruction severity and endoscopic NPS in participants with bilateral NPs.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Bachert C et al.</p> <p>Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials.</p> <p>Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.</p>
<b>Study type and design</b>	<p>LIBERTY NP SINUS-52 was a multinational, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial assessing the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe uncontrolled CRSwNP. SINUS-52 was done in 117 hospitals or clinical centres in 14 countries.</p> <p>The trial consisted of a 4-week run-in period, a 52-week treatment period and a 12-week follow-up period.</p> <p>Enrolled patients were randomly assigned (1:1:1) to dupilumab 300 mg every 2 weeks for 52 weeks (group A), the same schedule for the first 24 weeks followed by dupilumab 300 mg every 4 weeks (group B), or placebo (group C).</p> <p>Patients were randomly assigned centrally with a permuted block randomisation schedule (with a block size of six) by Interactive Voice Response System or Interactive Web Response System. Randomisation was stratified by asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease status at screening (visit 1), previous surgery at screening, and country. Both patients and investigators were masked to the assigned drug.</p> <p>The study has been completed.</p>
<b>Follow-up time</b>	Up to 68 weeks (4 weeks run-in + 52 weeks treatment + 12 weeks post treatment follow-up).
<b>Population (inclusion and exclusion criteria)</b>	<p><i>From clinicaltrials.gov:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participants with bilateral sino-nasal polyposis that despite prior treatment with SCS anytime within the past 2 years; and/or had a medical contraindication/intolerance to SCS; and/or had prior surgery for NP at the screening visit, had:</li> <li>• An endoscopic bilateral NPS at V1 of at least 5 out of a maximum score of 8 (with a minimum score of 2 in each nasal cavity).</li> </ul> </li> </ul>

## Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-52

- Ongoing symptoms (for at least 8 weeks before V1) of NC/blockage/obstruction with moderate or severe symptom severity (score 2 or 3) at V1 and a weekly average severity of greater than 1 at time of randomisation (V2), and another symptom such as loss of smell, rhinorrhoea (anterior/posterior).
  - Signed written informed consent.
- Exclusion criteria:
- Participants <18 years of age.
  - Participant who had been previously treated in dupilumab studies.
  - Participant who had taken:
    - Biologic therapy/ systemic immunosuppressant to treat inflammatory disease or autoimmune disease (eg, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, primary biliary cirrhosis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, etc.) within 2 months before V1 or 5 half-lives, whichever was longer.
    - Any experimental mAb within 5 half-lives or within 6 months before V1 if the half-life was unknown.
    - Anti-IgE therapy (omalizumab) within 130 days prior to V1.
    - Participants who received leukotriene antagonists/modifiers at V1 unless they were on a continuous treatment for at least 30 days prior to V1.
  - Initiation of allergen immunotherapy within 3 months prior to V1 or a plan to begin therapy or change its dose during the run-in period or the randomised treatment period.
  - Participants who underwent any and/or sinus surgery (including polypectomy) within 6 months before V1.
  - Participants who had a sino-nasal or sinus surgery changing the lateral wall structure of the nose making impossible the evaluation of NPS.
  - Participants with conditions/concomitant diseases making them non evaluable at V1 or for the primary efficacy endpoint such as:
    - Antrochoanal polyps,
    - Nasal septal deviation that would occlude at least one nostril,
    - Acute sinusitis, nasal infection, or upper respiratory infection,
    - Ongoing rhinitis medicamentosa,
    - Allergic granulomatous angiitis (Churg-Strauss syndrome), granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), Young's syndrome, Kartagener's syndrome or other dyskinetic ciliary syndromes, concomitant cystic fibrosis,
    - Radiologic suspicion or confirmed invasive or expansive fungal rhinosinusitis.
  - Participants with nasal cavity malignant tumour and benign tumours (e.g., papilloma, blood boil etc.).
  - Participants with forced expiratory volume 50% or less (of predicted normal).
  - Participants who received concomitant treatment prohibited in the study.
  - Treatment with a live (attenuated) vaccine within 4 weeks before the baseline visit.
  - Treatment with a live (attenuated) vaccine within 12 weeks before the baseline visit.
  - History of HIV infection or positive HIV serology at screening.

**Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-52**

- Positive with HBsAg or hepatitis C antibody at the screening visit.
- Active chronic or acute infection requiring systemic treatment within 2 weeks before the baseline visit.
- Known or suspected history of immunosuppression.
- Pregnant or breastfeeding women, or women planning to become pregnant or breastfeed during the study.
- Women unwilling to use adequate birth control, if of reproductive potential and sexually active.

**Intervention**

During the 4-week run-in period and throughout the trial, patients received 100 µg of MFNS in each nostril twice daily. Afterwards, patients received dupilumab 300 mg every 2 weeks for 52 weeks (group A, N=150), dupilumab 300 mg every 2 weeks for the first 24 weeks followed by extending the treatment schedule to dupilumab every 4 weeks until reaching a total of 52 weeks (group B, N=145), or received placebo throughout (group C, N=153). Patients were followed up for an additional 12 weeks.

**Baseline characteristics**

	LIBERTY NP SINUS-52		
	Placebo (n=153)	Dupilumab, q2w-q4w (n=145)	Dupilumab, q2w (n=150)
Age	53 (44-61)	53 (42-63)	51 (42-61)
Sex			
Men	95 (62%)	87 (60%)	97 (65%)
Women	58 (38%)	58 (40%)	53 (35%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.91 (5.50)	27.96 (5.51)	27.96 (5.53)
Nasal polyp duration (years)	10.88 (9.40)	10.67 (9.12)	11.28 (10.38)
Nasal polyp surgery			
≥1 previous surgery	88 (58%)	85 (59%)	88 (59%)
≥3 previous surgeries	18 (12%)	9 (6%)	22 (15%)
Time since most recent nasal surgery (years)	8.77 (7.15)	8.41 (6.83)	7.54 (7.02)
Systemic corticosteroid use in preceding 2 years	122 (80%)	116 (80%)	121 (81%)
Bilateral endoscopic nasal polyp score* (scale 0-8)	5.96 (1.21)	6.29 (1.20)	6.07 (1.22)
SNOT-22 total score* (scale 0-110)	53.48 (21.85)	51.89 (21.05)	50.16 (19.72)
Rhinosinusitis disease severity* (visual analogue scale 0-10 cm)	7.98 (2.22)	7.78 (2.20)	8.24 (1.77)
Any type 2 medical history, including asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease	127 (83%)	120 (83%)	122 (81%)
Asthma	91 (59%)	91 (63%)	85 (57%)
NSAID-exacerbated respiratory disease	44 (29%)	41 (28%)	35 (23%)



## Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-52

*Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise specified. q2w=every 2 weeks. SNOT-22=22-item Sino-Nasal Outcome Test; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. \*Higher scores indicate greater disease severity.*

### Primary and secondary endpoints

#### Primary outcome measures

- Change from baseline at week 24 in nasal congestion/obstruction symptom severity score
- Change from baseline at week 24 in nasal polyp score

#### Secondary outcome measures

- Change from baseline at week 24 in opacification of sinuses measured by LMK score
- Change from baseline at week 24 in TSS
- Change from baseline at week 24 in the UPSIT score
- Change from baseline at week 24 in severity of decreased/loss of smell as assessed by participant daily
- Change from baseline at week 24 in 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22) scores
- Change from baseline at week 52 in nasal polyp score
- Change from baseline at week 52 in nasal congestion /obstruction symptom severity score
- Change from baseline at week 52 in SNOT-22
- Rescue treatment use: estimate of percentage of participants with greater than or equal to ( $\geq$ ) 1 event by week 52 obtained using Kaplan-Meier method
- Change from baseline at week 24 in FEV1 For participants with asthma.

### Method of analysis

Efficacy analyses were done in the ITT population, defined as all patients who were randomly assigned; data were analysed according to assigned intervention, whether received or not.

Primary and key secondary endpoints were prospectively defined, adjusted for multiplicity, and analysed with a hybrid of the WOCF and multiple imputation methods, followed by an ANCOVA model with the baseline value of the corresponding endpoint, treatment, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease status, surgery history, and study region as covariates. Statistical inference, including the least squares (LS) means obtained from all 40 imputed data, were combined by use of Rubin's rule. Additional details regarding the multiple imputation methods have been provided below in Appendix 7.3.

A pre-planned pooled integrated assessment of data from SINUS-24 and SINUS-52 were done for the proportion of patients requiring SCS or nasal polyp surgery (actual or planned) during the entire treatment period (dupilumab every 2 weeks and placebo) of both studies. For the proportion of patients requiring SCS or nasal polyp surgery during the treatment period, we pooled the entire dupilumab every 2 weeks treatment period (group A up to 52 weeks and B up to 24 weeks from SINUS-52 and the dupilumab group from SINUS-24) from both studies, and we included a forced censor for the SINUS-52 group B at week 24. The entire placebo treatment period, of up to 52 weeks for SINUS-52 and up to 24 weeks for SINUS-24, was pooled as well. The probability that a patient in each treatment group would require rescue at week 52 was determined with the Cox proportional hazards model and the Kaplan-Meier method. The Cox model used the event as the dependent variable and the study

Main study characteristics for LIBERTY NP SINUS-52

indicator, treatment group, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease strata, previous surgery strata, and study region as covariates. A validation of the assumptions of cox regression and specifically of the proportional hazards assumption is available in Appendix 7.5.

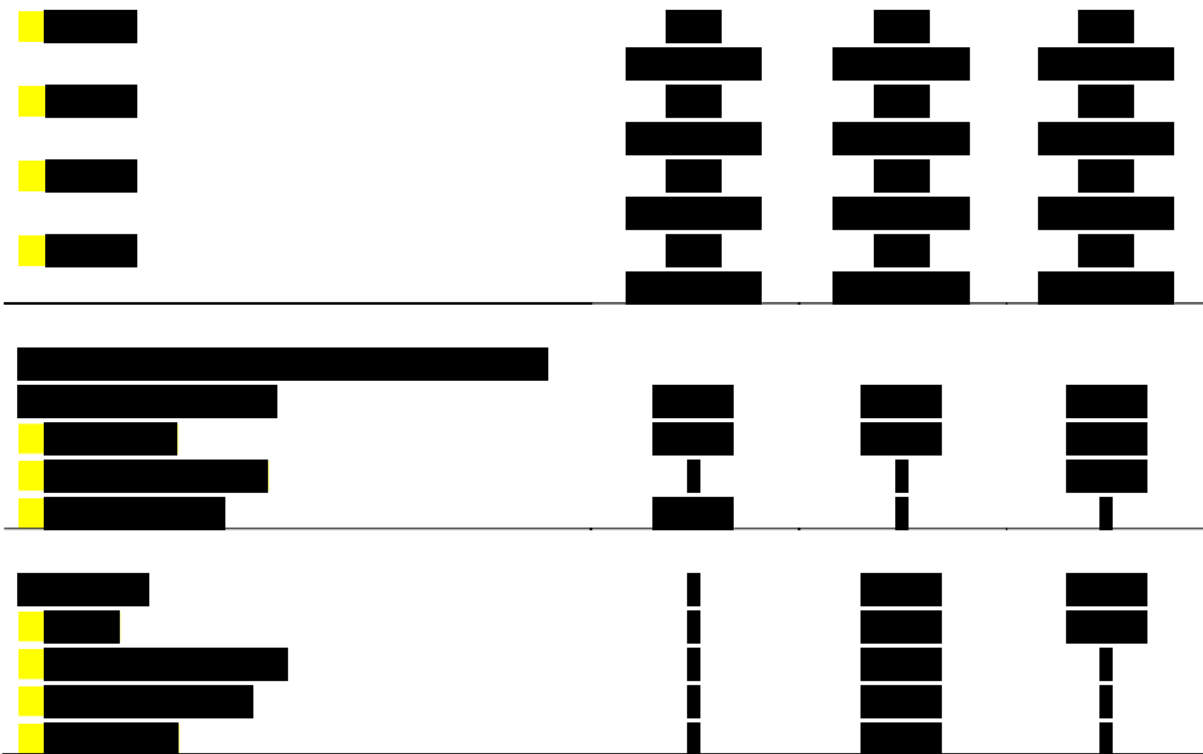
Subgroup analyses

NA

7.2 Summary of patients with conjunctivitis



Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with  
 ≥1 TEAE (95% CI) up to



MEDDRA 21.0

Note: Conjunctivitises (broad) are identified as AE with PT: conjunctivitis, conjunctivitis allergic, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral, atopic keratoconjunctivitis, blepharitis, dry eye, eye irritation, eye pruritus, lacrimation increased

### 7.3 Statistical considerations

The statistical principles used for this project followed specifications in the DMC protocol. [2]

The endpoints requested by the protocol were of two types:

- binary (reported as proportions), corresponding to the absence or presence of adverse events of certain types
- continuous outcomes, quality of life and quantitative disease burden

The active treatment involved (dupilumab) was in every case reported by two armed studies, having placebo as the other arm. Direct comparisons performed were thus dupilumab versus placebo.

For all studies, some simple pre-processing imputation was done on published data in cases where no doubt existed as to the relevant procedure: missing 95% CIs were derived from reported SD and the number of patients, and missing proportions (and 95% CI) were derived from the number of events and patients.

For proportions, relative risks and 95% CIs were derived. Risk differences and 95% CIs were determined using Wald intervals. The general principle of finding the absolute difference as  $(RR - 1) * P_0$  where RR is the risk/effect ratio and  $P_0$  is the normal comparator level in the Danish setting for the given endpoint, was not used in the present setting.

Each of the two co-primary efficacy endpoints were analysed using a hybrid of the worst-observation carried forward



(WOCF) principle and multiple imputation. Data collected after treatment discontinuation was included in the analysis. With this approach, for patients who underwent surgery for NP or received systemic corticosteroids (SCS) for any reason, data collected post-surgery or post SCS was set to missing, and the worst post-baseline value on or before the time of surgery or SCS treatment was used to impute a missing week 24 value.

For patients whose post-baseline values were all missing, the baseline values were used for imputation. For patients discontinuing the treatment without being rescued by surgery or receiving SCS, a multiple imputation approach was used to impute missing week 24 data. This multiple imputation principle was used for all patients who were not rescued by surgery or by receiving SCS at week 24.

Table 13 summarises, in the ITT population of each included study, the number of values imputed by WOCF and the number of other missing values for NPS.



Each of the imputed complete datasets were analysed by fitting an ANCOVA model with the baseline value of the endpoint, treatment group, asthma/NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD) status, prior surgery history, and regions as covariates. Statistical inference obtained from all imputed data were then combined using Rubin's rule and the following procedure:

1. 40 datasets with a monotone missing pattern were created by Markov Chain Monte Carlo (MCMC) methods on patients who have not been rescued by surgery or by receiving SCS at Week 24.
2. For each of the imputed dataset with monotone missing pattern in step 1, the remaining missing data were imputed using the regression method for the monotone pattern with adjustment for covariates including treatment groups, region, asthma/NERD strata, surgery strata and baseline value of the endpoint.
3. Each of the 40 imputed datasets were combined with the dataset imputed by the WOCF approach and were then analysed using the stated statistical model.
4. Rubin's rule was applied to combine the analysis results (point estimates and standard errors) from these 40 imputation analyses using PROC MIANALYZE (in SAS software).

A validation of the assumptions of cox regression and specifically of the proportional hazards assumption is available in [Appendix 7.5](#)

## 7.4 Results per study

Table 14

Table A3a Results of study LIBERTY NP SINUS-24											
Trial name:		LIBERTY NP SINUS-24									
NCT #:		NCT02912468									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
Treatment-related AEs <i>Proportion (%)</i>	Dupilumab 300 mg q2w	143	14.0 (8.3; 19.7)	-1.92%	-10.36; 6.52	0.655	RR: 0.879	0.50; 1.55	0.655	Sanofi, post hoc calculations <i>Numbers written in italic were calculated by us.</i>	Sanofi, 2021 [33]
	Placebo	132	15.9 (9.7; 22.1)								
SNOT-22 total score <i>LS mean change from baseline (CI)</i>	Dupilumab 300 mg q2w	143	-30.43 (-33.45; -27.41)	-21.12	-25.17; -17.06	<0.0001	NA	NA	NA	As published. ITT population. <i>Numbers written in italic (95% CI) were calculated by us.</i>	Bachert et al, 2019 [1]
	Placebo	133	-9.31 (-12.49; -6.13)								
NPS score <i>LS mean change from baseline (SE)</i>	Dupilumab 300 mg q2w	143	-1.89 (-2.16; -1.62)	-2.06	-2.43; -1.69	<0.0001	NA	NA	NA		Bachert et al, 2019 [1]
	Placebo	133	0.17 (-0.12; 0.46)								

**Table 15**

Table A3b Results of study LIBERTY NP SINUS-52											
Trial name:	LIBERTY NP SINUS-52										
NCT #:	NCT02898454										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
Treatment-related TEAEs	Dupilumab 300 mg q2w	149	24.2 (17.3; 31.0)	2.16%	-7.39; 11.71	0.658	RR: 1.098	0.73; 1.66	0.658	Sanofi, post hoc calculations <i>Numbers written in italic were calculated by us.</i>	Sanofi, 2021 [33]
	Placebo	150	22 (15.4; 28.6)								
Treatment-related TEAEs	Dupilumab 300 mg q2w-q4w	148	27.7 (20.5; 34.9)	5.70%	-4.09; 15.50	Xx	RR: 1.259	0.85; 1.88	0.257	Sanofi, post hoc calculations <i>Numbers written in italic were calculated by us.</i>	Sanofi, 2021 [33]
	Placebo	150	22.0 (15.4; 28.6)								
SNOT-22 total score  <i>LS mean change from baseline (SE)</i>	Dupilumab 300 mg q2w	150	-29.84 (-33.03; -26.65)	-20.96	-25.03; -16.89	<0.0001	NA	NA	NA	As published. ITT population. [REDACTED] <i>Numbers written in italic (95% CI) were calculated by us.</i>	Bachert et al, 2019 [1] [REDACTED]
	Placebo	153	-8.88 (-12.04; -5.72)								

**Table A3b Results of study LIBERTY NP SINUS-52**

NPS score	Dupilumab 300 mg q2w	150	-2.24 (-2.53; -1.95)								As published. ITT population.	Bachert et al, 2019 [1]
<i>LS mean change from baseline (SE)</i>	Placebo	153	0.15 (-0.14; 0.44)	-2.40	-2.77; -2.02	<0.0001	NA	NA	NA		<i>Numbers written in italic (95% CI) were calculated by us.</i>	

Results per PICO

**Table 16**

Table A4 Results referring to clinical question 1								
Results per outcome:	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Difference	CI	P value	
		<i>Treatment-related TEAEs</i>	██████	████	██████████	████	██████	
<i>SNOT-22</i>	SINUS-52	-20.96	-25.03; -16.89	<0.0001	NA	NA	NA	For details, please see appendix 7.2
<i>NPS</i>	SINUS-52	-2.40	-2.77; -2.02	<0.0001	NA	NA	NA	For details, please see appendix 7.2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

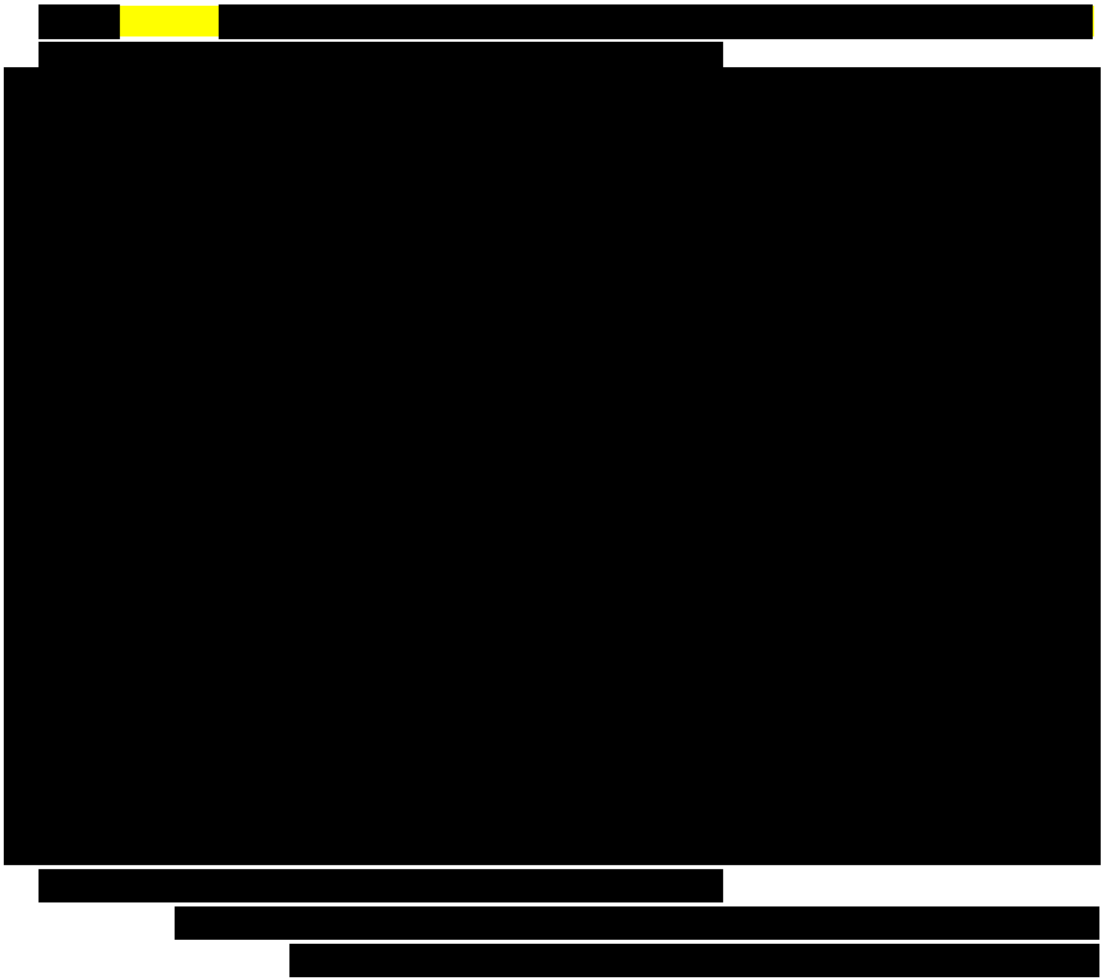
[Large redacted text block]

[Redacted text block]











[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



## 8. References

1. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Dupixent. 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf)
3. Danish Medicines Council. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende dupilumab til behandling af kronisk rhinosinuitis med næsepolypper. 2021.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464.
5. Eriksen PRG, Jakobsen KK, Backer V, von Buchwald C. The potential role of biological treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A nationwide cohort study. *Rhinology.* 2021;59(4):374-9.
6. Håkansson K, Bachert C, Konge L, Thomsen SF, Pedersen AE, Poulsen SS, *et al.* Airway inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: The united airways concept further supported. *PLoS One.* 2015;10(7):e0127228.
7. Alobid I, Cardelus S, Benítez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, *et al.* Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology.* 2011;49(5):519-24.
8. 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.
9. Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(8):826-32.
10. Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin sensitivity and chronic rhinosinusitis with polyps: A fatal combination. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:817910.
11. 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(12):2459-65.
12. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: The role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy.* 2008;63(10):1267-79.
13. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, Kim IY, *et al.* Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(8):663-70.
14. van Oene CM, van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: A systematic review. *Allergy.* 2007;62(12):1359-71.
15. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, *et al.* Nasal polyposis in France: Impact on sleep and quality of life. *J Laryngol Otol.* 2005;119(7):543-9.
16. Benninger MS, Khalid AN, Benninger RM, Smith TL. Surgery for chronic rhinosinusitis may improve sleep and sexual function. *Laryngoscope.* 2010;120(8):1696-700.
17. Bengtsson C, Jonsson L, Holmström M, Hellgren J, Franklin K, Gíslason T, *et al.* Incident chronic rhinosinusitis is associated with impaired sleep quality: Results of the RHINE study. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(6):899-905.
18. Cox DR, Ashby S, Mace JC, DelGaudio JM, Smith TL, Orlandi RR, *et al.* The pain-depression dyad and the association with sleep dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(1):56-63.



19. Brandsted R, Sindwani R. Impact of depression on disease-specific symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21(1):50-4.
20. Schlosser RJ, Gage SE, Kohli P, Soler ZM. Burden of illness: A systematic review of depression in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(4):250-6.
21. Lange B, Holst R, Thilsing T, Baelum J, Kjeldsen A. 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.
22. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(2):139-44.
23. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The association between olfaction and depression: A systematic review. *Chem Senses*. 2016;41(6):479-86.
24. Havlicek J, Murray AK, Saxton TK, Roberts SC. Current issues in the study of androstenes in human chemosignaling. *Vitam Horm*. 2010;83:47-81.
25. Fjældstad A, Clausen CH, Kjærgaard T, Ovesen T. [the forgotten cranial nerve--clinical importance of olfaction]. *Ugeskr Laeger*. 2014;176(5a):V04130252.
26. Alt JA, Mace JC, Buniel MC, Soler ZM, Smith TL. Predictors of olfactory dysfunction in rhinosinusitis using the brief smell identification test. *Laryngoscope*. 2014;124(7):E259-66.
27. Hox V, Lourijzen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I, *et al*. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: An EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:1.
28. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425-37.
29. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, *et al*. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-303.
30. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, *et al*. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48.
31. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, *et al*. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96.
32. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, *et al*. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85.
33. Sanofi. Post hoc analysis. Overview of adverse event profile during the entire TEAE period: Treatment-emergent adverse events related to IMP - safety population 2021.
34. Sanofi. Clinical Study Report for dupilumab 2019.
35. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):139-47.
36. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, *et al*. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):459-73.
37. 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.
38. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):447-54.
39. Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM, *et al*. Investigating the minimal clinically important difference for SNOT-22 symptom domains in surgically managed chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(12):1149-55.
40. 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):420-8.

# Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende dupilumab til behandling af kronisk rhinosinuitis med næsepolypper



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.*

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. juni 2021
------------------	---------------

Dokumentnummer	118813
----------------	--------

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



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
2.1	Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper .....	4
2.2	Dupilumab.....	4
2.3	Nuværende behandling .....	5
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål .....</b>	<b>7</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Effektmål.....	7
3.2.1	Kritiske effektmål.....	8
3.2.2	Vigtige effektmål.....	9
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning .....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning .....</b>	<b>11</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet .....</b>	<b>13</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>13</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning .....</b>	<b>14</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>15</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....</b>	<b>16</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>18</b>

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. juni 2021



# 1. Begreber og forkortelser

<b>CRS:</b>	Kronisk rhinosinuitis ( <i>chronic rhinosinusitis</i> )
<b>CRSsNP:</b>	Kronisk rhinosinuitis uden næsepolypper ( <i>chronic rhinosinusitis without nasal polyposis</i> )
<b>CRSwNP:</b>	Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper ( <i>chronic rhinosinusitis with nasal polyposis</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EPOS2020:</b>	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FESS:</b>	Funktionel endoskopisk sinus kirurgi ( <i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i> )
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>VAS:</b>	<i>Visual Analog Scale</i>



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Sanofi, som ønsker, at Medicinrådet vurderer dupilumab (Dupixent) til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 19. juni 2020. Sanofi fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 19. september 2019 og beslutning fra Europa-Kommissionen den 24. oktober 2019.

### 2.1 Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

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

Årsagen bag CRS er multifaktoriel. Den hyppigste årsag til CRSwNP er type 2 inflammation, og ca. 50 % af patienter med CRSwNP i en dansk øre-næse-hals-praksis har ligeledes astma [1,4,5].

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

Daglig (og natlig) nedsat eller ophævet luftpassage i næsen med sekret løbende fortil og bagtil samt svær påvirkning af lugte- og smagssans er typiske og svært generende symptomer for patienter med CRSwNP [1]. Derudover er der risiko for udvikling af alvorlige komplikationer ved ubehandlet svær CRSwNP såsom påvirkning af syn grundet tryk på øjne/synsnerve og bakterielle infektioner fra bihuler, som kan sprede sig til øjne og hjerne. Gentagen kirurgi eller hyppig systemisk kortikosteroidbehandling er også forbundet med risiko for alvorlige komplikationer (se afsnit 2.3 for beskrivelse af standardbehandling). CRSwNP er dertil associeret med nedsat livskvalitet, indvirkning på patienternes sociale liv og arbejdsfravær [6].

### 2.2 Dupilumab

Dupilumab (Dupixent) er et fuldt humaniseret monoklonalt IgG<sub>4</sub> antistof rettet mod interleukin 4-receptor alfa (IL-4R $\alpha$ ). Det binder til IL-4R $\alpha$ , og da IL-4R $\alpha$  indgår i både IL-4- og IL-13-receptorkomplekser, hæmmer dupilumab effekten af begge cytokiner. IL-4 og IL-13 spiller en central rolle i induktionen af et type 2 inflammatorisk respons, og ved at



hæmme cytokinsignaleringen fra både IL-4 og IL-13 forventes en bedring ved inflammatoriske lidelser, der er drevet af type 2 inflammation [7].

Dupilumab har fået følgende indikation af EMA: *Dupixent er indiceret som tillægsbehandling med intranasal kortikosteroid til behandling af svær CRSwNP hos voksne, for hvem behandling med systemisk kortikosteroid og/eller operation ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol* [8].

Fagudvalget bemærker, at der med operation henvises til næse-bihulekirurgi, hvilket er beskrevet nærmere i afsnit 2.3.

Dupilumab har også EMA-indikation til behandling af moderat til svær atopisk eksem [8]. Medicinrådet har anbefalet det til behandling af 12-17-årige og har delvist anbefalet det til behandling af voksne [9,10]. Dertil er Medicinrådet p.t. ved at vurdere det til behandling af 6-11-årige. Dupilumab har ligeledes EMA-indikation til behandling af svær astma med type 2 inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet [8]. Medicinrådet har delvist anbefalet det til behandling af patienter  $\geq 12$  år [11].

Den anbefalede dosis af dupilumab til voksne med CRSwNP er en startdosis på 300 mg subkutan efterfulgt af 300 mg subkutan hver 14. dag. Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling, og fagudvalget finder, at behandlingen for nogle kan være vedvarende med mulig dosisreduktion ved vedligeholdelsesbehandling [8].

## 2.3 Nuværende behandling

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

Patienter, som ikke responderer på ovennævnte medicinske behandling eller hurtigt oplever tilbagefald i sygdommen, får tilbudt operation, hvor næsepolypperne fjernes, og bihulerne åbnes (funktionel endoskopisk sinus kirurgi, FESS) [1,4]. Der er tale om et målrettet og velafgrænset indgreb (anatomisk tæt på øjne og hjerne) med lille risiko for komplikationer, hvor risikoen dog øges ved gentagne re-operationer. Formålet med operationen er at fjerne næsepolypperne, så luftpassage og lugtesans genoprettes, og ventilation og drænage fra bihulerne sikres. Dertil øger indgrebet ofte effekten af efterfølgende lokalbehandling med kortikosteroider og næseskylning [1]. Fagudvalget bemærker, at det kan være nødvendigt med re-operation ifald, den første FESS viser sig ikke at være udført tilstrækkeligt<sup>1</sup>. Derudover kan der i svære tilfælde hurtigt komme symptomer igen, hvilket ligeledes medfører et behov for re-operation. Fagudvalget har kendskab til et studie, der p.t. er indsendt til publicering, med dataudtræk fra

---

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



Landspatientregistret fra perioden 2012-2018. Heri anslås det, at ca. 670 patienter får foretaget FESS på grund af CRSwNP om året i Danmark.

### **Behandling af svær CRSwNP**

Dupilumab har som beskrevet i afsnit 2.2 indikation til behandling af patienter med svær CRSwNP. I *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS2020) fremgår det, at en patientrapporteret VAS-score (Visuel Analog Skala) > 7 (skalaen går fra 0-10, hvor 10 er størst tænkelige sygdomsbyrde), indikerer, at patienten har svær CRSwNP [1]. Dertil er der i EPOS2020 beskrevet en række indikationer for biologisk behandling, som fagudvalget tager udgangspunkt i for at definere, hvilke patienter der er mulige kandidater til dupilumab. Fagudvalget fremhæver, at patienter, der opfylder disse kriterier, som udgangspunkt har svær CRSwNP.

Kriterierne er, at patienterne skal have bilaterale polypper og have fået en eller flere FESS-operationer (eller ikke kunne tåle dette) samt opfylde tre af nedenstående kriterier<sup>2</sup>:

- Type 2 inflammation
- Behov for systemisk kortikosteroidbehandling (eller kontraindiceret til systemisk kortikosteroidbehandling)
- Væsentligt forringet livskvalitet
- Væsentligt forringet lugtesans
- Diagnosticeret med astma.

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

Baseret på indsigt i danske data fra et endnu upubliceret studie<sup>3</sup> anslår fagudvalget, at ca. 120 CRSwNP-patienter om året ikke responderer tilstrækkeligt på standardbehandling og derfor bliver re-opereret med FESS. Af disse patienter re-reopereres (fra tre til syv gange) ca. 15 % (ca. 20 patienter) grundet midlertidig eller manglende effekt af kirurgi. Fagudvalget fremhæver, at der dertil formentligt er ca. 70 patienter om året, som ikke har responderet tilstrækkeligt på den første FESS, men som ikke ønsker eller ikke kan tåle re-operation, hvoraf ca. 25 patienter i stedet får systemisk steroidbehandling gentagne gange. Således er der ca. 90 patienter om året (20 + 70), der ikke har tilstrækkelig sygdomskontrol ved standardbehandling og dermed er mulige kandidater til dupilumab. Fagudvalget vurderer dog, at det reelle antal er højere, og at der således formentligt er ca. 120 nye patienter om året.

---

<sup>2</sup> Kriterierne er nærmere defineret i EPOS2020 [1].

<sup>3</sup> Artiklen er accepteret i *Rhinology* og forventes at blive publiceret i august 2021.





## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

Patienter med svær CRSwNP (med bilaterale polypper), der har haft utilstrækkelig effekt af en eller flere FESS-operationer (eller vurderes ikke at være kandidater til operation) samt opfylder tre af nedenstående kriterier<sup>4</sup>:

- Type 2 inflammation
- Behov for systemisk kortikosteroidbehandling (eller kontraindiceret til systemisk kortikosteroidbehandling)
- Væsentligt forringet livskvalitet
- Væsentligt forringet lugtesans
- Diagnosticeret med astma.

#### *Intervention*

Dupilumab 300 mg subkutant hver 2. uge med fortsat brug af intranasal kortikosteroid to gange dagligt.

#### *Komparator*

Placebo med fortsat brug af intranasal kortikosteroid to gange dagligt.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

---

<sup>4</sup> Kriterierne er nærmere defineret i EPOS2020 [1].



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere bivirkninger (alle grader)	10 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Kvalitativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline bedømt ved SNOT-22 – <i>samlet score</i>	12 point
Sygdomsbyrde	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline bedømt ved nasal polyp score (NPS)	1 point. Hvis bedring ses unilateralt, må der ikke være forværring kontralateralt

\*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

\*\*Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### *Bivirkninger*

En bivirkning er en uønsket hændelse, som vurderes at være relateret til lægemidlet. Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance. Fagudvalget vurderer derfor, at bivirkninger er et kritisk effektmål for vurderingen af lægemidlets værdi.

Fagudvalget ønsker nedenstående opgørelser for bivirkninger.

#### Alle bivirkninger

Fagudvalget ønsker andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger, opgjort. Fagudvalget vurderer, at der for denne patientpopulation er en vis tolerance over for bivirkninger, idet patienterne ikke har andre behandlingsalternativer og er svært plaget af deres sygdom. Dog accepterer fagudvalget ikke mange flere bivirkninger end ved standardbehandling, da selve sygdommen ikke er livstruende, og der derudover forventes et behov for langtidsbehandling. Fagudvalget fastsætter derfor den mindste klinisk relevante forskel til 10 %-point.

#### Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af dupilumabs og komparators bivirkningsprofiler for at vurdere, hvilke bivirkninger der er forbundet med behandlingen, i hvilket omfang de er til gene for patienterne, og hvorvidt de er reversible. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra lægemidlerne.



Fagudvalget er opmærksom på, at der ved brug af dupilumab til voksne (overvejende hos patienter med atopisk dermatitis) er observeret en høj forekomst af bivirkninger i form af øjenbetændelse (conjunktivitis). Derfor ønsker fagudvalget en opgørelse over langtidsbivirkninger.

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### *Livskvalitet*

Fagudvalget anser livskvalitet som et vigtigt effektmål, da CRSwNP er en kronisk sygdom med stor påvirkning af patienternes livskvalitet og arbejdsevne.

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort ved *sino-nasal outcome test 22* (SNOT-22). SNOT-22 er et patientrapporteret effektmål, der er valideret i en dansk kontekst og bruges i dansk klinisk praksis [12].

SNOT-22 består af et spørgeskema med 22 punkter, der dækker generelle og specifikke problemstillinger for patienter med sinonasale symptomer, herunder patienter med CRSwNP. Effektmålet inkluderer fysiske gener, funktionelle begrænsninger og følelsesmæssige problemer. Heri indgår bl.a. de fire diagnostiske kriterier for CRS: 1) tilstoppet næse, 2) nasalsekretion, 3) smerte/trykken i ansigtet og 4) nedsat/manglende lugtesans. Patienten graderer problemer associeret med CRS fra 0 til 5 – hvor 0 indikerer intet problem, og 5 indikerer det værst tænkelige problem. Herved opnås point fra 0 til 110, hvor pointsummen indikerer, hvorvidt der er tale om mild, moderat eller svær sygdom med henholdsvis SNOT-22 score på 8-20; 20-50 og > 50 [13]. Der er tilsyneladende ikke fastsat en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, men jf. EPOS2020 er en forskel på 12 point foreslået for patienter, der er i medicinsk behandling [1]. Med udgangspunkt heri anser fagudvalget en gennemsnitlig forskel på 12 point mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

#### *Sygdomsbyrde*

Fagudvalget vurderer, at effektmålet sygdomsbyrde opgjort ved bilateral endoskopisk nasal polyp score (NPS) er et vigtigt effektmål til at belyse effekten af dupilumab sammenlignet med standardbehandling, idet sværhedsgraden af nasale polypper er centralt for symptomerne ved CRSwNP, og sygdomsbyrden herved er stor for patienterne [6].

NPS er et lægerapporteret effektmål og bruges til at graduere omfanget og sværhedsgraden af nasale polypper vurderet ved endoskopi. NPS bruges i dansk klinisk praksis som et redskab til at kvalificere patienters sygdomsbyrde og inkluderer – udover antal og størrelse af polypper – også en klinisk vurdering af graden af inflammation og symptomer i næse og bihuler. Ved NPS scores henholdsvis højre og venstre næse og bihule fra 0 til 4 point (hvor 0 point er fravær af polypper, og 4 point er store polypper med komplet obstruktion af luftpassage). Herved fås en samlet højre-venstre-score fra 0 til 8 point. Der er ikke fastsat en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, men fagudvalget anser en gennemsnitlig forskel på 1 point mellem grupperne som den mindste kliniske relevante forskel. Hvis bedring ses unilateralt, må der ikke være forværring kontralateralt.



## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Medicinrådet kan også inddrage upublicerede og eventuelt fortrolige data – se [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#).

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes to studier, hvor dupilumab er sammenlignet direkte med komparator. Studierne er rapporteret i følgende publikation:

- Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–50.

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.



## 5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.



### **Metaanalyser**

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

### **Narrative analyser**

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

### **Særlige forhold i denne protokol**

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

### **Sundhedsøkonomiske analyser**

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan



disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

## 6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7. Andre overvejelser

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

Fagudvalget ønsker, at ansøger derudover indsender følgende:

- En opgørelse over, hvor mange patienter i det kliniske studie der undervejs i behandlingen med hhv. dupilumab og placebo har haft behov for systemisk steroidbehandling.
- En redegørelse af, hvilken betydning det har for effekten af behandlingen, at dupilumab-dosis reduceres fra at blive givet hver 2. uge til hver 4. uge.



- Et estimat på, hvor mange nuværende patienter der p.t. ville kandidere til behandling med dupilumab med udgangspunkt i den patientpopulation, der er defineret i afsnit 2.3.
- En redegørelse af forventet behandlingsvarighed af dupilumab, og hvilken risiko der er for rebound-effekt ved seponering af behandlingen.

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.





## 9. Referencer

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Epos 2020. *Off J Eur Int Rhinol Soc Confed Eur ORL-HNS*. 2020;Suppl 29:1–464.
2. Lange B et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):474–80.
3. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* [internet]. 2005;60(2):233–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647046>
4. Dansk Selskab for Otolaryngologi H og H. Kronisk rhinosinuitis med og uden nasal polypose. 2015.
5. Frendø M, Håkansson K, Schwer S, Rix I, Ravn AT, Backer V, et al. Asthma in Ear, Nose, and Throat Primary Care Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):e67–71.
6. 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.
7. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14.
8. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Dupixent. :1–22. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige. 2020.
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab som standardbehandling til moderat til svær atopisk eksem. 2018;2–3. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0_adlegacy.pdf)
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab som mulig standardbehandling til svær astma. 2020;2–3. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0_adlegacy.pdf)
12. Lange B, Thilsing T, Al-kalemji A, Baelum J, Martinussen T, Kjeldsen A. The Sino-Nasal Outcome Test 22 validated for Danish patients. *Dan Med Bull*. 2011;58(2):A4235.
13. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* [internet]. 2016;54(2):129–33. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017484>



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske lidelser i næse og bihuler

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Christian von Buchwald <i>Professor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- og Halskirurgi
Medlemmer	Udpeget af
Margaret Malgorzata Jensen <i>Afdelingslæge</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
Sebastian Lund Karlsson <i>Afdelingslæge</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 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	28. juni 2021	Godkendt af Medicinrådet.