

Medicinrådets
lægemiddelrekommandation
for lægemidler til svær
kronisk rhinosinuitis med
næsepolypper

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE
REIK



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Om Medicinrådets lægemiddelrekommandation

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvæjet.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	24. marts 2023
Ikrafttrædelsesdato	1. juni 2023
Dokumentnummer	168932
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. marts 2023



Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

Formål

Medicinrådets lægemiddelrekommandation angiver på baggrund af Medicinrådets samling af vurdering af lægemidler til svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper: [Medicinrådets samling af vurderinger vedr. svær CRSwNP, vers. 1.1 \(medicinraadet.dk\)](#), hvilke specifikke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at anvende. Klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger ved behandling i to år.

Patienter med svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

Medicinrådet vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle imellem dupilumab og mepolizumab til patienter med svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper, og Medicinrådet betragter derfor de to lægemidler som klinisk ligestillede. De er begge anbefalet af Medicinrådet og er dermed mulige standardbehandlinger til patienter med svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP), som ikke har opnået tilstrækkelig effekt af funktionel endoskopisk sinuskirurgi og/eller behandling med systemisk kortikosteroid.

Det er Medicinrådets anbefaling, at regionerne som udgangspunkt vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Tabel 1. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1. valg til 80 % af patienterne*	Nucala (mepolizumab)	100 mg subkutant hver 4. uge
2. valg	Dupixent (dupilumab)	300 mg subkutant hver 2. uge**

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det pågældende lægemiddel. **Der foreligger evidens for behandlingseffekt ved administration hver 4. uge. Dupilumab har jf. EMAs produktresumé indikation til et behandlingsregime hver 2. uge. Forlængelse af dosisintervallet til hver 4. uge kan overvejes efter 24 uger, hvis den behandlende læge vurderer, at der er klinisk rationale herfor.



Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til svær CRSwNP.

Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellem dupilumab og mepolizumab. Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidernes effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet har taget udgangspunkt i sammenligninger mellem lægemidlerne og tidligere standardbehandling (SINUS-studiet, som undersøgte effekt og sikkerhed af dupilumab samt SYNAPSE-studiet, der undersøgte effekt og sikkerhed af mepolizumab, se mere under de enkelte vurderinger: [dupilumab](#), [mepolizumab](#)). Den efterfølgende sammenligning af dupilumab og mepolizumab tager derfor udgangspunkt i en indirekte analyse. Denne indirekte analyse er forbundet med betydelige usikkerheder. Grundet disse usikkerheder har Medicinrådet opfordret de behandelende afdelinger til at gennemføre en protokolleret sammenligning af de to lægemidlers effekt, og Medicinrådet vil om to-tre år vurdere, om der er grundlag for at revurdere anbefalingen.

Dupilumab vs. mepolizumab

Sammenligningen mellem dupilumab og mepolizumab blev foretaget i forbindelse med Medicinrådets vurdering af mepolizumab (se bilag 5 i [Medicinrådets anbefaling vedr. mepolizumab til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolyper \(CRSwNP\)-X \(medicinraadet.dk\)](#)). Den indirekte analyse viser en klinisk relevant forskel imellem dupilumab og mepolizumab for nasal polyp score (NPS) i dupilumabs favør, men ikke på livskvalitet målt ved SNOT-22. Der er forskelle i den statistiske tilgang til missing data i de to studier, som kan medføre, at effekten af standardbehandling er numerisk større i mepolizumab-studiet end i dupilumab-studiet, hvorfor effekten af mepolizumab måske undervurderes sammenlignet med dupilumab. Dertil er der forskel på patientpopulationerne i de to studier, f.eks. er patienterne mere syge i SYNAPSE-studiet end i SINUS-studiet. Desuden er der flere patienter i komparator-armen, som har brug for behandling for refraktær sygdom. Den indirekte analyse, skal derfor vurderes med forbehold. Medicinrådet vurderer, at nævnte usikkerheder betyder, at det ikke på det nuværende datagrundlag kan konkluderes, at de to lægemidler har forskellig effekt til patientgruppen. Begge lægemidler er forbundet med meget få bivirkninger sammenlignet med standardbehandling, og Medicinrådet vurderer, at sikkerheden er ens for de to lægemidler. Derfor vurderer Medicinrådet, at mepolizumab og dupilumab kan ligestilles til patienter med svær CRSwNP.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Sammenligningen mellem dupilumab og mepolizumab har fokuseret på lægemidernes effekt på effektmålene nasal polyp score samt livskvalitet. Medicinrådet har vurderet, at både dupilumab og mepolizumab har effekt for patienter med svær CRSwNP baseret på



disse to effektmål uden at medføre væsentlige bivirkninger sammenlignet med standardbehandling alene. Effekt på patienternes lugtesans er dog en relevant overvejelse, som har haft indvirkning på fastsættelse af anvendelsesprocenten.

Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt forskellige tilgange ved de to vurderinger, da dupilumab er vurderet ved Medicinerådets tidligere metode, og mepolizumab er vurderet ved Medicinerådets nuværende metode. Begge tilgange baserer sig dog på GRADE og RoB metodologierne, og Medicinerådet vurderer, at de primære forbehold drejer sig om forskelle imellem den statistiske analyse vedr. missing data samt studiepopulationerne i de to studier. Disse forskelle har haft betydning for Medicinerådets konklusion for sammenligningen mellem dupilumab og mepolizumab, da de kunne indvirke på effektestimaterne.

Patientværdier og præferencer

Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskelle ift. patientpræferencer i valget mellem lægemidlerne. Dette er begrundet med, at lægemidlerne er forbundet med få bivirkninger, og begge skal administreres subkutant. Dupilumab skal dog administreres mere hyppigt end mepolizumab. Injektionen kan forventeligt varetages af patienten selv (eller en pårørende) og skal kun foretages hhv. hver 2. og hver 4. uge. Der til forventer fagudvalget, at en stor andel af patienter, som modtager dupilumab, kan reducere dosishyppigheden til hver 4. uge. Baseret på dette, vurderer fagudvalget, at forskelle i doseringshyppighed ikke er et tungtvejende hensyn for patienterne.

IKKE LÆGEMIDLER
GÆLDEDE



Øvrige forhold

Opstartskriterier for behandling med biologiske lægemidler:

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

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

Patienterne skal have:

- bilaterale polypper i næse og bihuler.
- gennemgået mindst én FESS-operation herfor (eller ikke kunne tåle dette) indenfor de seneste 3 år.
- tegn på, at patientens sygdom involverer type 2-inflammation¹.
- modtaget optimal lokalbehandling i minimum 3 måneder før opstart af biologisk behandling, forstået som nasal steroid 2 gange dagligt (med mindre dette er kontraindiceret) forudgået af næseskyllning og uden tilstrækkelig effekt.

Ovenstående kriterier, skal alle være opfyldt.

Desuden skal patienterne opfylde 3 af nedenstående 5 kriterier:

- Behov for systemisk kortikosteroidbehandling (mindst 2 behandlinger pr. år eller lavdosis behandling i over 3 måneder, eller at systemisk kortikosteroidbehandling er kontraindiceret).
- Væsentligt forringet livskvalitet (SNOT-22 score ≥ 50).
- Væsentligt forringet lugtesans (fagudvalget anbefaler, at der benyttes Sniffin Sticks-Evaluation Identification Test 16, hvor væsentligt forringet lugtesans er defineret som en score på 0-8 ud af en maksimal score på 16).
- Nasal polypp score på minimum 2 i hver side (minimum en samlet score på 5).
- Diagnosticeret med astma (som kræver inhalationssteroid).

Monitorering af effekt

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

¹ Der henvises til EPOS2020, ift. hvilke test der kan benyttes.



Respons skal ses på 2 af nedenstående 4 parametre, sammenlignet med patientens baselineværdier ved opstart af behandling.

Tabel 2. Effektkriterier ved biologiske lægemidler til svær CRSwNP

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

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

Skift ved manglende effekt

Hvis patienten ikke har opnået respons ved 2 ud af 4 ovenstående kriterier i Tabel 2 efter 24-ugers behandling, kan skift til et andet lægemiddel med en anden virkningsmekanisme overvejes. Effekten efter skift skal monitoreres jf. ovenstående beskrivelse.

Skift i tilfælde af ændringer i priserne og nyt rekommanderet førstevalg

Patienter, der allerede er i behandling med biologiske lægemidler for svær CRSwNP, skal som udgangspunkt skifte til det nye førstevalg, hvis dette medfører betydende besparelser.

Dosisreduktion

Fagudvalget mener, at dosisreduktion skal forsøges hos patienter, der modtager dupilumab, hvis patienten har effekt af behandlingen ved 24 uger. Hvis patienten oplever aftagende effekt ved dosering hver 4. uge (defineret som numerisk højere NPS og SNOT-22 score ved 52 uger end ved 24-ugers opfølgning), skal fuld dosering genoptages. Dupilumab har jf. EMAs produktresumé indikation til et behandlingsregime hver 2. uge. Forlængelse af dosisintervallet til hver 4. uge kan overvejes, hvis den behandlende læge vurderer, at der er klinisk rationale herfor.

Kriterier for seponering

Behandling skal seponeres, hvis patienten:



- vurderes at have brug for behandling med systemisk kortikosteroid og/eller re-operation.
- ikke har opnået respons ved 2 ud af 4 ovenstående kriterier i Tabel 2 (og skift fra lægemiddel med anden virkningsmekanisme er forsøgt, eller det er vurderet, at et sådant skift ikke vil have effekt).
- er forsøgt dosisreduceret men oplevede aftagende behandlingseffekt, som ikke forbedredes ved genoptagning af fuld dosis.

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

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Referencer

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis. Rhinology. 2020;58

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Sammensætning af fagudvalg

Formand

Christian von Buchwald
Professor

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- og Halskirurgi

Medlemmer

Mads Vrelits Filtenborg
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Kristian Bruun Petersen
Overlæge

Region Midtjylland

Anette Drøhse Kjeldsen
Professor, overlæge

Region Syddanmark

Migle Skumaniene
Overlæge

Region Sjælland

Niclas Rubek
Overlæge

Region Hovedstaden

Zandra Nyman Ennis
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Camilla Sofie Jørgensen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Johannes Martin Schmidt
Overlæge

Dansk Selskab for Allergologi

Deltager ikke

Dansk Lungemedicinsk selskab

Christiane Holbæk Haase
Klinisk sygeplejespecialist

Dansk Sygepleje Selskab

Gitte Hanstad
Sygeplejerske

Dansk Sygepleje Selskab

Deltager ikke

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Betina Hjorth
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk