

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_101

Dupilumab (Dupixent) til
pasienter med moderat til
alvorlig astma

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

24-10-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-risiko-balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Dupixent (dupilumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet, samt kostnader ved bruk av Dupixent i henhold til bestilling (ID2018_101: Dupilumab (Dupixent) - Indikasjon II - Til pasienter med moderat til alvorlig astma), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi-Aventis Norge AS (Sanofi).

Bakgrunn

Dupixent er et legemiddel til behandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon. Den generelle kliniske effekten ved behandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Mellom 500-2000 pasienter er aktuelle for behandling med Dupixent hvert år i Norge. Pasientanslaget varierer ettersom hvilke pasientkarakteristika man benytter for å definere diagnosen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dupixent er indisert som tillegg til standard astmabehandling og har i kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn placebo på f.eks. reduksjon i astma-eksaserbasjoner og bruk av orale kortikosteroider hos pasienter med alvorlig astma med type 2-inflammasjon. Legemiddelverket vurderer at det, på bakgrunn av resultater fra indirekte sammenlikninger av studier, kan antas sammenliknbar klinisk effekt mellom dupilumab og komparator (Nucala/mepolizumab).

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Det er store individuelle variasjoner i hvordan sykdommen alvorlig astma med type 2-inflammasjon manifesterer seg, og hvordan pasienter takler den. For mange pasienter vil astma med alvorlige eksaserbasjoner medføre betydelig redusert livskvalitet. Siden Sanofi har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, er ikke alvorligheten blitt kvantifisert i denne metodevurderingen. I forbindelse med tidligere hurtig metodevurderinger har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på mellom 6-8 QALY for pasienter med alvorlig eosinofil astma.

Kostnadseffektivitet

Sanofi har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som legger til grunn at Dupixent har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator (Nucala). Legemiddelverkets hovedanalyse inkluderer kun legemiddelkostnader, mens en alternativ analyse (scenarioanalyse) også inkluderer tilleggskostnader som administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasienten for begge behandlingene. Kostnadsminimeringsanalysen viser at Dupixent er noe dyrere enn Nucala med dagens legemiddelpriser (maks-AUP uten mva.).

Legemiddelverket mener at i tillegg til at den kliniske nytten av Dupixent er dokumentert, så er det gjennom innlevert dokumentasjon sannsynliggjort at dupilumab ikke er mindre effektiv enn komparatoren Nucala, som inngår i klassen anti-IL-5-behandlinger i dagens LIS-anbud for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916), sammen med Fasenra (benralizumab) og Cinqaero (reslizumab). Legemiddelverket vurderer derfor at dupilumab har sammenliknbar effekt og sikkerhet som komparatoren mepolizumab. I forbindelse med det kommende LIS anbudet for legemidler mot alvorlig astma, vil vurderingen av kostnads effektiviteten til Dupixent måtte baseres på hvilke pristilbud som blir gitt for de ulike produktene i dette anbudet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med Dupixent vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 90-361 millioner NOK (maks-AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret for hhv. laveste og høyeste anslag på antall pasienter. Budsjettberegningene er usikre og forenkede, og det brede intervallet i anslaget skyldes usikkerhet i pasientpopulasjonen.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 ALVORLIG ASTMA.....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV ALVORLIG ASTMA.....	10
1.4.1 <i>Behandling med dupilumab</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	14
1.4.4 <i>Behandling med mepolizumab</i>	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	15
3 PICO.....	23
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	23
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR.....	28
3.4 UTFALLSMÅL.....	29
3.4.1 <i>Effekt</i>	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	37
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	38
4 ØKONOMISK ANALYSE	39
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	39
4.1.1 <i>Kostnader (input data)</i>	40
4.2 RESULTATER.....	43

4.2.1	<i>Firmaets base case analyse</i>	43
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	43
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	44
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om kostnadseffektivitetskriteriet</i>	45
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	46
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	46
5.2	BUDSJETTVIRKNING	47
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	48
	REFERANSER.....	50

LOGG

Bestilling:	ID2018_101: Dupilumab (Dupixent) - Indikasjon II - Til pasienter med moderat til alvorlig astma
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Sanofi-Aventis Norge AS
Preparat:	Dupixent
Virkestoff:	Dupilumab
Indikasjon:	Dupixent er indisert hos voksne og ungdom over 12 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet FENO, og som er utilstrekkelig kontrollert med høydose ICS i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.
ATC-nr:	D11AH05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-06-2019
Klinikere kontaktet for første gang	25-09-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	09-07-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	09-07-2019, 01-10-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	09-07-2019, 10-07-2019, 09-10-2019
Rapport ferdigstilt:	24-10-2019
Saksbehandlingstid:	118 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 109 dager.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug
Kliniske eksperter:	Anders Tøndell Eva Stylianou Terje Tollåli
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenliknende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

ACQ-5	Asthma Control Questionnaire (fem-spørsmålsversjon)
AE	Adverse Event (uønsket medisinsk hendelse)
AKT	Astmakontrolltest
AQLQ	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire
AUP	Apotekenes utsalgspris
ERS/ATS	European Respiratory Society/American Thoracic Society
FENO	Fractional concentration of exhaled nitric oxide
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet
ICS	Inhalasjonskortikosteroider (inhalerte kortikosteroider)
IgE	Immunglobulin E
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-13	Interleukin-13
LABA	Long acting (langtidsvirkende) β 2-agonist
LTA	Leukotrien-antagonist
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OCS	Orale kortikosteroider
PPB	Parts per billion
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SABA	Short acting (korttidsvirkende) β 2-agonist
SAE	Serious Adverse Event (alvorlig uønsket medisinsk hendelse)
SoC	Standard of care (standardbehandling)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert klinisk effekt og sikkerhet, samt kostnader ved bruk av legemidlet dupilumab (Dupixent) sammenliknet med mepolizumab (Nucala), som tillegg til annen standard vedlikeholdsbehandling hos pasienter med alvorlig astma med type 2-inflammasjon.

Dupilumab er et virkestoff i legemiddelgruppen anti-interleukin-4-reseptor-alfa (anti-IL-4R α), som hemmer signalering via IL-4/IL-13, og er indisert hos voksne og ungdom over 12 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet FENO, og som er utilstrekkelig kontrollert med høydose inhalasjonskortikosteroider (ICS) i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling (2).

Legemiddelverkets vurdering er basert på innsendt dokumentasjon fra Sanofi-Aventis Norge AS (Sanofi). Sanofi har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som legger til grunn at dupilumab har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator (mepolizumab).

1.2 ALVORLIG ASTMA

Astma er en heterogen sykdom, vanligvis karakterisert ved en kronisk inflammasjon i luftveiene. Den kjennetegnes ved episoder med obstruksjonssymptomer fra respirasjonssystemet slik som hvesing, tung pust og hoste, kombinert med variabel grad av obstruksjon i ekspirasjon. Alvorligheten av astma vurderes vanligvis ut fra hvilken behandling som kreves for at pasienten skal oppnå kontroll over symptomene sine. Pasienter med alvorlig astma kan oppleve anfallsvis forverrelse, kalt eksaserbasjon, til tross for bruk av beste tilgjengelige behandling (3).

Helse og omsorgsdepartementet opplyser at astma forekommer hos ca. 20 % av barn og unge i Norge, og hos ca. 8 % av alle voksne (4). Det er kun et fåtall av disse som har alvorlig astma med type 2-inflammasjon karakterisert ved bl.a. forhøyede eosinofile celler i blod, og som vil være aktuelle for behandling med bl.a. dupilumab. I følge GINA-retningslinjene fra 2019 defineres type 2-inflammasjon som bl.a. eosinofile celler i blodet ≥ 150 celler/ μ l og/eller FENO ≥ 20 ppb. De samme retningslinjene angir også at FENO-nivå alene ikke er et etablert styringsverktøy for å stille aktuell diagnose eller for å vurdere/selektere relevant medikamentell behandling (3).

Pasienter som er rammet av alvorlig astma kjennetegnes ifølge norske klinikere av at de ikke opplever kontroll over sin sykdom til tross for høydosebehandling med inhalasjonskortikosteroider (ICS) og langtidsvirkende β_2 -agonist (LABA) i kombinasjon. De aktuelle pasientene har nedsatte lungefunksjonstester (f.eks. FEV₁) og kan ha et forhøyet innhold av eosinofile celler målt f.eks. i blod eller ekspektorat og/eller forhøyet FENO-nivå. Alvorlig astma med type 2-inflammasjon er en astmafenotype som er forbundet med en økt risiko for eksaserbasjoner, selv om pasienten har korrekt inhalasjonsteknikk og god etterlevelse av sin grunn-/vedlikeholdsbehandling. Hos flere av pasientene vil det være behov for kurer, eller kontinuerlig vedlikeholdsbehandling med perorale steroider for å kontrollere og/eller forhindre nye eksaserbasjoner.

I forbindelse med de tidligere metodevurderingene for anti-IL-5-behandlingene benralizumab (Fasenra), mepolizumab (Nucala) og reslizumab (Cinqaero), ble det estimert at mellom 500-2000 pasienter ville kunne være aktuelle for slik behandling hvert år i Norge. Pasientanslaget varierer ettersom hvilke pasientkarakteristika som benyttes for å definere diagnosen (1, 5, 6). I den innsendte dokumentasjonen opplyser Sanofi at det er estimert at 380 pasienter blir behandlet med anti-IL-5-behandling, basert på tilgjengelige salgstall og doseringsanbefalinger for de aktuelle anti-IL-5-behandlingene. De legger imidlertid til grunn det samme anslaget som i de tidligere metodevurderingsrapportene i sin antakelse av totalt antall pasienter som har alvorlig, ukontrollert astma med type 2-inflammasjon i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Det er store individuelle variasjoner i hvordan sykdommen alvorlig astma med type 2-inflammasjon manifesterer seg, og hvordan pasienter takler den. For mange pasienter vil astma med alvorlige eksaserbasjoner medføre betydelig redusert livskvalitet.

Nytten og kostnadene til den aktuelle behandlingen skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Sanofi har imidlertid i dette tilfellet sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter at dupilumab har minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn relevant komparator, her mepolizumab. Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadseffektiviteten til dupilumab og har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i forbindelse med denne hurtig metodevurderingen. Vi gjør imidlertid oppmerksom på at i forbindelse med tidligere hurtig metodevurderinger (1, 5, 6) har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på mellom 6-8 QALY for pasienter med alvorlig eosinofil astma.

1.4 BEHANDLING AV ALVORLIG ASTMA

1.4.1 Behandling med dupilumab

- Indikasjon

Dupilumab er indisert hos voksne og ungdom over 12 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet FENO, og som er utilstrekkelig kontrollert med høydose ICS i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

- Virkningsmekanisme

Dupilumab er et rekombinant, humant, monoklonalt IgG4-antistoff som hemmer interleukin-4- og interleukin-13-signalering. Dupilumab hemmer IL-4-signalering via type I-reseptorer (IL-4R α) og både IL-4- og IL-13-signalering via type II-reseptorer (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 og IL-13 er viktige drivere av type 2-inflammasjonssykdom hos mennesker, som atopisk dermatitt og astma.

Blokking av IL-4/IL-13-signalveien med dupilumab hos pasienter reduserer mange av mediatorene for type 2-inflammasjon.

- Dosering

Dupilumab administreres som subkutan injeksjon. Anbefalt dose av dupilumab til voksne og ungdom (over 12 år) er:

- En innledende dose på 400 mg (to injeksjoner à 200 mg), etterfulgt av 200 mg administrert hver 2. uke.
- For pasienter med alvorlig astma og som bruker orale kortikosteroider, eller for pasienter med alvorlig astma og komorbid moderat til alvorlig atopisk dermatitt:
En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner à 300 mg), etterfulgt av 300 mg administrert hver 2. uke.

Pasienter som bruker orale kortikosteroider samtidig, kan redusere steroid-dosen ved klinisk forbedring med dupilumab. Reduksjon av steroider bør gjøres gradvis.

Dupilumab er til langtidsbehandling. Legen bør minst en gang i året vurdere behovet for videre behandling ut ifra pasientens kontroll av astmaen.

- Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen var erytem på injeksjonsstedet. Andre vanlige bivirkninger var ødem, smerter og pruritus på injeksjonsstedet. I utviklingsprogrammet for astma har anafylaktiske reaksjoner blitt rapportert svært sjelden. I de kliniske studiene med astma var andelen pasienter som seponerte behandlingen grunnet bivirkninger 4,3 % i placebogruppen, 3,2 % i gruppen som fikk 200 mg dupilumab hver 2. uke (Q2W) og 6,1 % i gruppen som fikk 300 mg dupilumab hver 2. uke (Q2W).

For utfyllende informasjon om dupilumab henvises det til preparatomtalen til Dupixent (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Norge har p.t. ingen nasjonal retningslinje for astmabehandling og i klinisk praksis følges derfor i hovedsak de internasjonale retningslinjene beskrevet av Global Initiative for Asthma (GINA) (3). En nasjonal veileder for terapiområdet alvorlig astma er imidlertid under utarbeidelse og forventes ferdigstilt/publisert i løpet av kort tid, ifølge norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Astma kan ikke kureres. Behandlingen tar sikte på å redusere pasientens daglige plager, risiko for fremtidig forverrelse av sykdommen, skader i respirasjonssystemet og bivirkninger av legemiddelbruk.

Legemiddelbehandling av astma deles inn i tre hovedkategorier (3):

1. **Legemidler som benyttes som kontinuerlig vedlikeholdsbehandling:** Disse legemidlene reduserer inflammasjonen i luftveiene, kontrollerer symptomene og reduserer risikoen for fremtidige eksaserbasjoner og forverrelse av lungefunksjonen. Dette dreier seg i hovedsak om inhalasjonskortikosteroider (ICS) og langtidsvirkende beta₂-agonister (LABA).

2. **Legemidler til behandling av gjennombruddssymptomer.** Brukes etter behov ved symptomer. Legemidler av typen kortidsvirkende beta₂-agonister (SABA) tilhører denne kategorien. Redusert bruk av denne typen behandling er et mål med astmabehandlingen og en indikasjon på hvor godt vedlikeholdsbehandlingen fungerer.
3. **Tilleggsbehandling til pasienter med alvorlig astma:** Komplementerende behandling til pasienter som stadig har symptomer og/eller eksaserbasjoner til tross for vedlikeholdsbehandling i tilstrekkelig høye doser. Fenotype og symptombilde er avgjørende for hvilken behandling som velges, men aktuelle legemidler i denne gruppen kan være:
 - Tiotropium (Spiriva) – langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (antikolinergikum).
 - Montelukast – leukotrien-antagonist indisert som tilleggsbehandling når behandling med ICS og SABA tatt ved behov ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.
 - Omalizumab (Xolair) – et monoklonalt antistoff mot immunglobulin E (IgE) indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig vedvarende allergisk astma.
 - Benralizumab (Fasenra), mepolizumab (Nucala) og reslizumab (Cinqaero) - anti-IL-5-behandlinger indisert for bruk ved ukontrollert, alvorlig eosinofil astma.
 - Dupilumab (Dupixent) – anti-IL-4R α som hemmer signalering via IL-4/IL-13, og er indisert som tilleggsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet FENO.
 - Perorale glukokortikoider – hos et mindre antall pasienter med alvorlig astma kan langtidsbehandling med perorale glukokortikoider være nødvendig tilleggsbehandling. Dosen holdes i disse tilfellene så lav som mulig. Kortvarige kurer med perorale glukokortikoider for å få pasienten ut av ustabile faser kan være nødvendig på alle GINA-behandlingstrinn.

Eventuelt:

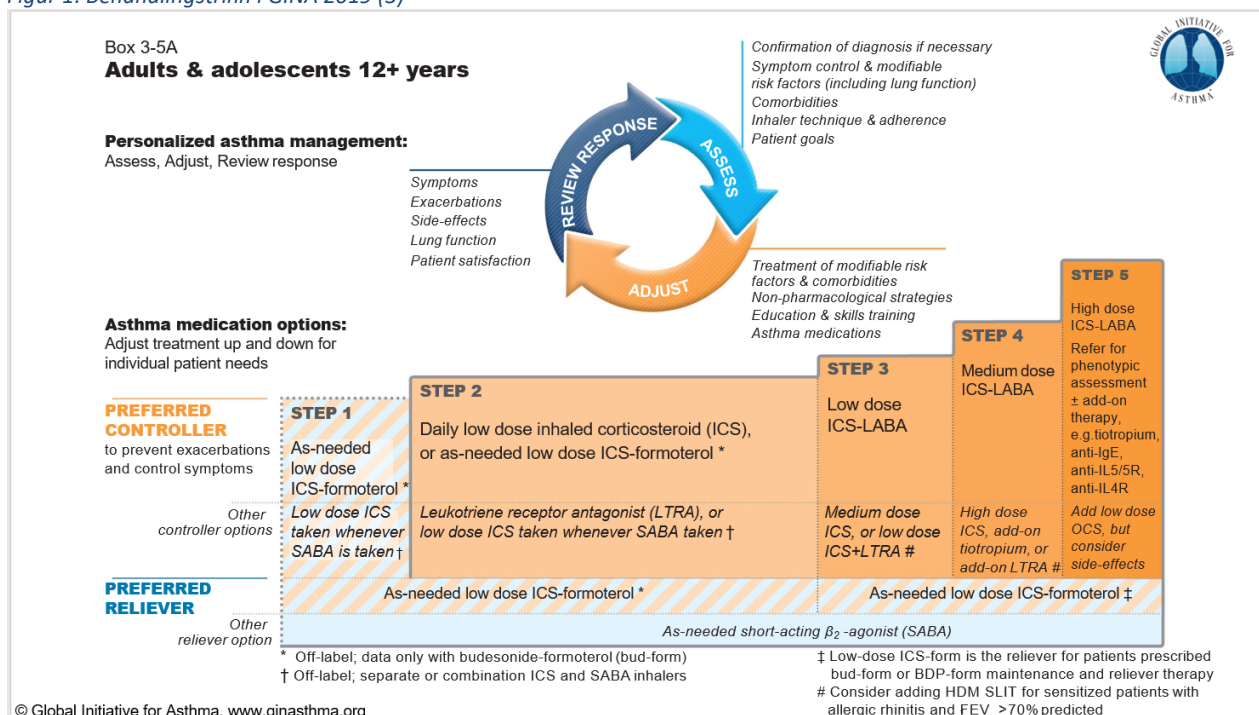
- Ipratropium – kortidsvirkende muskarinreseptorantagonist (antikolinergikum). Brukes først og fremst som et alternativ til pasienter som får systemiske bivirkninger (tremor, palpitasjoner) av SABA, og i akuttberedskap ved sykehus/legevakt hos pasienter med astma-eksaserbasjoner.
- Teofyllin (Nuelin Depot, Theo-Dur) – disse har liten plass i astmabehandlingen i Norge. Effekten ved astma er moderat og det er utfordringer knyttet til bivirkninger, interaksjoner og smalt terapeutisk vindu.

Astmalegemidlene administreres i fem trinn, hvor trinn 1 tilsvarer behandling mot mild astma og trinn 5 tilsvarer behandling mot vedvarende, alvorlig astma (3), se Figur 1 under. Prinsippet er at om astmaen ikke kan kontrolleres med nåværende behandlingsregime, blir behandlingen eskalert til neste trinn inntil kontroll over astmasymptomene oppnås. Alle trinn behandles med inhalasjoner med SABA etter behov, samt økende dosering av ICS. Ved økende alvorlighet kan LABA legges til grunnbehandlingen.

Tiotropium kan legges til ved behov fra trinn 4. Pasienter som behandles i trinn 5 vil dessuten kunne få

tilleggsbehandling med anti-IgE ved IgE-mediert allergisk astma, en anti-IL-5-behandling ved eosinofil astma, eller en anti-IL-4R α ved alvorlig type 2-astma, ev. tillegg av (lavdose) orale kortikosteroider (OCS).

Figur 1: Behandlingstrinn i GINA 2019 (3)



Dupilumab er inkludert i GINA-retningslinjene som tilleggsbehandling for pasienter som befinner seg på trinn 5, eller er ukontrollerte på trinn 4, som et alternativ til anti-IL-5-behandling eller systemiske kortikosteroider (prednison/prednisolon). Eventuelt også til pasienter der man har forsøkt med anti-IgE-behandling uten tilfredsstillende effekt. Det er først og fremst bruken av anti-IL-5-behandlinger (mepolizumab, benralizumab, reslizumab) som vil fortrenge dersom dupilumab innføres i behandlingen av alvorlig astma med type 2-inflammasjon. Dette støttes også av norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, som antar at det i hovedsak vil være overlappende pasientpopulasjoner når det gjelder bruk av dupilumab versus anti-IL-5-behandling, men at man trolig også vil ha mindre sub-grupper av pasienter der man bør foretrekke behandling med enten anti-IL-5 eller dupilumab. Dette er imidlertid ikke avklart, og det er i det kliniske fagmiljøet heller ikke tatt stilling til hvilke grenseverdier (eosinofile celler i blodet eller FENO-nivå) som bør gjelde for oppstart med dupilumab.

De tre anti-IL-5-behandlingene (mepolizumab, benralizumab, reslizumab) inngår alle i dagens LIS-anbudsordning for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916) (gjeldende avtaleperiode 01.04.2019–31.03.2020). Disse er ansett som sammenliknbare med hensyn på effekt og sikkerhet, både av Legemiddelverket og av LIS sin spesialistgruppe for alvorlig astma.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen i utgangspunktet kan være hele klassen anti-IL-5-behandlinger som inngår i dagens LIS-anbudsordning for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916); mepolizumab, benralizumab og reslizumab. Av disse er mepolizumab rangert som førstevalg i det gjeldende LIS-anbudet. Ettersom dupilumab vil kunne bli del av et framtidig LIS-anbud, og det i en kostnadsminimeringsanalyse vil være sammenlikningen mot anbuds-vinneren som primært vil bli hensyntatt, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er mepolizumab.

1.4.4 Behandling med mepolizumab

- Indikasjon
Mepolizumab er indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre.
- Virkningsmekanisme
Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG₁, kappa), som bindes til humant interleukin-5 (IL-5) med høy affinitet og selektivitet. Mepolizumab hemmer bioaktiviteten til IL-5 med nanomolar potens, ved å blokkere binding av IL-5 til alfakjeden av IL-5-reseptorkomplekset som blir uttrykt på overflaten til eosinofile celler. Dermed hemmes IL-5-signalering, og produksjon og overlevelse av eosinofiler reduseres.
- Dosering
Mepolizumab administreres som subkutan injeksjon. Anbefalt dose av mepolizumab til voksne og ungdom fra 12 år og eldre er 100 mg administrert én gang hver 4. uke.
Mepolizumab er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst en gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av kontroll med eksaserbasjoner.
- Bivirkninger
I kliniske studier hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma var hodepine den mest vanlig rapporterte bivirkningen under behandlingen. Andre vanlige bivirkninger var infeksjoner (nedre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, faryngitt), nesetetthet, smerter i øvre del av magen, ryggmerter, overfølsomhetsreaksjoner, eksem, samt lokale reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi.

For utfyllende informasjon om mepolizumab henvises det til preparatomtalen til Nucala (7).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Sanofi oppgir å ha gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, men søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er ikke dokumentert overfor Legemiddelverket. Det er kun gitt en kort beskrivelse/oppsummering av dette i den innsendte dokumentasjonen.

Klinisk effekt av dupilumab ble undersøkt i tre pivotale, randomiserte, dobbelt-blindete, placebo-kontrollerte kliniske fase II- og III-studier. Disse studiene ligger også til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for dupilumab. EMA har vurdert at dupilumab gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk hos voksne og ungdom over 12 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet FENO, og som er utilstrekkelig kontrollert med høydose ICS i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling (8).

De tre studiene er oppsummert i Tabell 1, Tabell 2 og Tabell 3 under.

I metodevurderingen vurderes det om resultatene fra de internasjonale kliniske studiene kan overføres til norsk klinisk praksis. Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av sammenlikningsalternativ i studien (komparator) og dosering vil gjenspeile norsk klinisk praksis.

Sanofi har også levert inn dokumentasjon for å belyse den relative effekten av dupilumab versus andre biologiske legemidler brukt i behandlingen av alvorlig astma (i.e. anti-IL-5-behandlingene benralizumab, mepolizumab og reslizumab, samt IgE-hemmeren omalizumab). I mangel av direkte sammenliknende studier, er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Dette er gjort for å vurdere om effekten av dupilumab er tilnærmet lik/sammenliknbar med relevant komparator, og om det dermed er grunnlag for en kostnadsminimeringsanalyse, slik Sanofi har sendt inn. I denne hurtig metodevurderingen er det sammenlikningen mellom dupilumab og mepolizumab som er vektlagt, ettersom mepolizumab anses som relevant komparator.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over DRI12544-studien

Studie 1	DRI12544; fase IIb, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT01854047) (EudraCTnr. 2013-000856-16) (9)
Populasjon	Menn og kvinner i alderen ≥ 18 år med moderat til alvorlig, ukontrollert astma, behandlet med medium-til-høy-dose ICS (daglig dose ≥ 500 μg flutikasonpropionat eller ekvivalent) og LABA (stabile doser i minst 1 mnd. forut for screening). Pasientene måtte ha hatt minst én eksaserbasjon som krevde systemisk kortikosteroid-behandling (oral eller parenteral), eller behandling på sykehus/legevakt med systemiske kortikosteroider for astmaforverring, i det forutgående året før inklusjon i studien. Andre inklusjonskriterier var pre-bronkodilator FEV ₁ 40-80 % av forventet verdi, post-bronkodilator (200-400 μg salbutamol) reversibilitet i FEV ₁ på ≥ 12 % og ≥ 200 ml, og ACQ-5 score $\geq 1,5$, forut for inklusjon i studien. Baseline-nivå av eosinofile celler i blodet var ikke et inklusjons-/eksklusjonskriterium i denne studien. Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astmabehandling med stabil dosering gjennom studien. Tillatte ICS/LABA-kombinasjoner i studien var: mometasonfuroat + formoterol, budesonid + formoterol, eller flutikasonpropionat + salmeterol.
Intervensjon	Pasientene ble randomisert (1:1:1:1) til behandling med dupilumab 200 mg eller 300 mg hver 2. uke eller hver 4. uke, eller til placebo, administrert som subkutan injeksjon. Behandlingen ble gitt over en periode på 24 uker.
Sammenlikning/ kontrollarmen	Placebo
Primært utfallsmål	Endring i FEV ₁ fra baseline til uke 12 i sub-gruppen pasienter med eosinofiltall i blodet ved baseline ≥ 300 celler/ μl .
Sekundære utfallsmål	I totalpopulasjonen og i sub-gruppen pasienter med eosinofiltall i blodet ved baseline ≥ 300 celler/ μl , ved uke 12 og uke 24: <ul style="list-style-type: none"> -Endringer (%) i FEV₁ fra baseline -Årlig rate alvorlige astma-eksaserbasjoner -Tid til alvorlige astma-eksaserbasjoner -Endring fra baseline i astmasymptomscore (morgen og kveld), ACQ-5 score, AQLQ score -Antall inhalasjoner per dag med salbutamol/levosalbutamol (behandling ved-behov) -Endringer i FENO-konsentrasjon fra baseline -Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire (fem-spørsmålsversjon); AQLQ: Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; FENO: Fractional concentration of exhaled nitric oxide; FEV₁: forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjons-kortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta₂-agonist.

Tabell 2: Oversikt over QUEST-studien

Studie 2	QUEST (EFC13579); fase III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT02414854) (EudraCTnr. 2014-004940-36) (10)
Populasjon	Menn og kvinner i alderen ≥ 12 år med moderat til alvorlig, ukontrollert astma, behandlet med medium-til-høy-dose ICS (daglig dose ≥ 500 μg flutikasonpropionat eller ekvivalent), og med tillegg av opptil to andre astmabehandlinger (LABA, LTA, langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist, metylxantiner) (stabile doser i minst 1 mnd. forut for screening). Pasientene måtte ha hatt minst én eksaserbasjon som krevde systemisk kortikosteroid-behandling (oral eller parenteral), eller behandling på sykehus/legevakt for astmaforverring, i det forutgående året før inklusjon i studien. Andre inklusjonskriterier var pre-bronkodilator $\text{FEV}_1 \leq 80\%$ av forventet verdi ($\leq 90\%$ av forventet verdi for pasienter i alderen 12-17 år), post-bronkodilator (200-400 μg salbutamol/levosalbutamol) reversibilitet i FEV_1 på $\geq 12\%$ og ≥ 200 ml, og ACQ-5 score $\geq 1,5$, forut for inklusjon i studien. Baseline-nivå av eosinofile celler i blodet eller tilstedeværelse av biomarkører for type 2-inflammasjon var ikke et inklusjons-/eksklusjonskriterium i denne studien. Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astmabehandling med stabil dosering gjennom studien.
Intervensjon	Pasientene ble randomisert (2:2:1:1) til behandling med dupilumab 200 mg eller 300 mg hver 2. uke, eller til placebo til hver av disse, administrert som subkutan injeksjon. Behandlingen ble gitt over en periode på 52 uker.
Sammenlikning/ kontrollarmen	Placebo
Primært utfallsmål	-Årlig rate alvorlige astma-eksaserbasjoner over 52 uker (totalpopulasjonen) -Endring i pre-bronkodilator FEV_1 fra baseline til uke 12 (totalpopulasjonen)
Sekundære utfallsmål	-Endringer (%) i pre-bronkodilator FEV_1 fra baseline til uke 12. -Årlig rate alvorlige astma-eksaserbasjoner over 52 uker (sub-grupper med ulike nivåer eosinofile celler i blodet ved baseline [≥ 150 celler/ μl , ≥ 300 celler/ μl , < 300 celler/ μl]). -Endring i pre-bronkodilator FEV_1 fra baseline til uke 12 (sub-grupper med ulike nivåer eosinofile celler i blodet ved baseline [≥ 150 celler/ μl , ≥ 300 celler/ μl , < 300 celler/ μl]). -Årlig rate alvorlige astma-eksaserbasjoner hos pasienter på høydose ICS over 52 uker. -Endring i pre-bronkodilator FEV_1 fra baseline til uke 12 hos pasienter på høydose ICS/LABA. -Endring fra baseline til uke 24 i AQLQ score (inkl. pasienter med eosinofiltall i blodet ≥ 300 celler/ μl). -Endring fra baseline til uke 24 i ACQ-5 score. -Årlig rate alvorlige astma-eksaserbasjoner som resulterer i sykehusinnleggelse eller behandling på legevakt over 52 uker. -Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet.

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire (fem-spørsmålsversjon); AQLQ: Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; FEV_1 : forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta₂-agonist; LTA: leukotrien-antagonist.

Tabell 3: Oversikt over VENTURE-studien

Studie 3	VENTURE (EFC13691); fase III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT02528214) (EudraCTnr. 2015-001573-40) (11)
Populasjon	Menn og kvinner i alderen ≥ 12 år med alvorlig astma, behandlet med høy-dose ICS (daglig dose >500 μg flutikasonpropionat eller ekvivalent) i kombinasjon med et eller to andre legemidler til behandling av astma (f.eks. LABA, LTA), samt motta behandling med OCS (5-35 mg/dag prednison/prednisolon eller ekvivalent). Andre inklusjonskriterier var pre-bronkodilator $\text{FEV}_1 \leq 80$ % av forventet verdi (≤ 90 % av forventet verdi for pasienter i alderen 12-17 år), og post-bronkodilator (200-400 μg salbutamol/levosalbutamol) reversibilitet i FEV_1 på ≥ 12 % og ≥ 200 ml alternativt bronkial hyperreaktivitet påvist ved provokasjonstest med metakolin. Baseline-nivå av eosinofile celler i blodet/sputum eller tilstedeværelse av biomarkører for type 2-inflammasjon (IgE, FENO) var ikke et inklusjons/eksklusjonskriterium i denne studien. Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astmabehandling med stabil dosering gjennom studien (unntatt OCS).
Intervensjon	Pasientene ble randomisert (1:1) til behandling med dupilumab 300 mg hver 2. uke, eller til placebo, administrert som subkutan injeksjon over en periode på 24 uker. Gitt i kombinasjon med stabil dose ICS og gradvis (hver 4. uke) nedtitrert OCS-dose (prednison, prednisolon) over 16 uker (uke 4-20), deretter stabil OCS-dose i 4 uker (uke 20-24 i studien).
Sammenlikning/ kontrollarmen	Placebo
Primært utfallsmål	-Reduksjon (%) i OCS-dosen fra baseline til uke 24, og med fortsatt astmakontroll.
Sekundære utfallsmål	-Andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon i OCS-dosen fra baseline til uke 24 -Andel pasienter med reduksjon av OCS-dosen til <5 mg/dag -Andel pasienter som ikke lenger benyttet OCS i behandlingen ved uke 24 -Årlig rate alvorlige astma-eksaserbasjoner over 24 uker -Endring i pre-bronkodilator FEV_1 fra baseline til ulike tidspunkter underveis i studien -Endring i ACQ-5 score fra baseline til uke 24. -Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet.

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire (fem-spørsmålsversjon); FENO: Fractional concentration of exhaled nitric oxide; FEV_1 : forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta₂-agonist; LTA: leukotrien-agonist; OCS: orale kortikosteroider.

Resultater fra de tre studiene er oppsummert under kapittel 3.

Indirekte sammenlikninger (ITC)

Det er ingen studier som direkte sammenlikner dupilumab mot andre biologiske legemidler brukt i behandlingen av alvorlig astma (i.e. anti-IL-5-behandlingene benralizumab, mepolizumab og reslizumab, samt IgE-hemmeren omalizumab). For å kunne vurdere relativ effekt må det derfor gjøres en indirekte sammenlikning (ITC). For å kunne gjøre ITC ved hjelp av nettverksmetaanalyser via felles komparator uten justering, er man avhengig av tilstrekkelig homogene studier, men de studiene som foreligger er relativt ulike og det er betydelig heterogenitet, f. eks. i studiedesign, pasientpopulasjon, inklusjonskriterier, biomarkør-nivåer, og bruk av både inhalasjonskortikosteroider (ICS) og orale kortikosteroider (OCS). På grunn av for stor heterogenitet mellom studiene vurderte Sanofi at et felles nettverk hvor alle studiene/komparatorne ble sammenliknet i samme analyse ikke ville være mulig/hensiktsmessig. I stedet ble det gjort parvise sammenlikninger (ved Buchers metode) av dupilumab mot hvert av virkestoffene (komparator), hvor det ble benyttet sub-gruppedata fra dupilumab-studiene som best mulig skulle stemme overens med pasientkarakteristika for den aktuelle komparatoren, når det ble tatt hensyn

til tilgjengelige studiedata og godkjent preparatomtale for den samme komparatoren. På den måten ville man redusere den observerte heterogeniteten mellom studiene.

Studiene ble stratifisert basert på pasientenes behov for å bruke OCS, med separate nettverk for (i) studier som inkluderte pasienter med vedvarende ukontrollert astma og (ii) studier som inkluderte pasienter som hadde behov for å bruke OCS.

Tabell 4 og Tabell 5 under viser hvilke kriterier som ble brukt på dupilumab-studiene for å lage komparator-tilpassede sub-grupper til bruk i de parvise ITC-analysene for henholdsvis gruppe (i) og gruppe (ii) studier. Tabell 4 under viser f.eks. at for ITC-sammenlikningen dupilumab vs. mepolizumab var det 406 pasienter (21,3 %) fra QUEST-studien og 112 pasienter (24,1 %) fra DRI12544-studien som tilfredsstilte inklusjonskriteriene i ITC-analysen. Det var kun pasienter med høy-dose ICS og LABA ved baseline, pasienter med ≥ 2 eksaserbasjoner i det forutgående året før inklusjon i studien, samt pasienter med baseline-nivå av eosinofile celler i blodet ≥ 150 celler/ μl som ble inkludert i denne analysen for å få en pasientpopulasjon som var mest mulig sammenliknbar med den tilgjengelige mepolizumab-populasjonen. For andre parvise sammenlikninger av dupilumab vs. hhv. reslizumab og benralizumab var det andre pasientkarakteristika som ble lagt til grunn for ITC-analysene, som vist i Tabell 4 og Tabell 5 under.

Tabell 4: Kriterier som ble brukt på dupilumab-studiene for å lage komparator-tilpassede sub-grupper for gruppe (i) studier (pasienter med vedvarende ukontrollert astma) (Kilde: Sanofi)

Dupilumab-Population/ [†] Subgroups	Trial	N-(% of ITT-Population)	ICS/LABA-Baseline-Concentration (Per-Day)	EOS-Level-at-Baseline (cells/ μ L)	IgE/Allergens	Previous-Exacerbations (Prior-Year)	Age (Years)
ITT	QUEST	1,902 (100%)	Medium/High	Not required	NA	≥ 1	≥ 12 [†]
	DRI	465 (100%)					
Anti-IL5-Comparators							
Mepolizumab-like-Subgroup	QUEST	406 (21.3%)	High	EOS ≥ 150	NA	≥ 2	≥ 12
	DRI	112 (24.1%)					
Reslizumab-like-Subgroup	QUEST	556 (29.2%)	Medium/High	EOS ≥ 400	NA	≥ 1	≥ 18
	DRI	128 (27.5%)					
Benralizumab-like-Subgroup	QUEST	439 (23.1%)	Medium/High	EOS ≥ 300	NA	≥ 2	≥ 12
	DRI	100 (21.5%)					
Anti-IgE-Comparators							
Omalizumab-like-Eosinophilic-Subgroup*	QUEST	300 (15.8%)	Medium/High	EOS ≥ 300	30 IU/mL \leq IgE \leq 700 IU/mL and at least 1 perennial allergen positive \geq 0.35 IU/mL at baseline among 9 perennial allergens [‡]	≥ 1	≥ 12
	DRI	133 (28.6%)					
Allergic-Eosinophilic-Subgroup**	QUEST	459 (24.1%)	Medium/High	EOS ≥ 300	IgE \geq 30 IU/mL and at least 1 perennial allergen positive (\geq 0.35 IU/mL) at baseline among 9 perennial allergens [‡]	≥ 1	≥ 12
	DRI	183 (39.4%)					

Abbreviations: EOS=eosinophil; ICS=inhaled corticosteroids; IgE=immunoglobulin E; ITT=intention to treat; LABA=long-acting beta-agonist; NA=not available

[†]DRI-recruited patients ≥ 18 years old.

Tabell 5: Kriterier som ble brukt på dupilumab-studiene for å lage komparator-tilpassede sub-grupper for gruppe (ii) studier (pasienter som hadde behov for å bruke OCS) (Kilde: Sanofi)

Dupilumab-Population	Trial	N-(% of ITT Population)	ICS/LABA-Baseline	EOS-Level-at-Baseline (cells/ μ L)	Previous-Exacerbations-(Prior-Year)	Age-(Years)
ITT	VENTURE	210 (100%)	High	NA	NA	≥ 12
Mepolizumab-like-label	VENTURE	132 (62.9%)	High	≥ 150	NA	$\geq 12^*$
Benralizumab-like-label	VENTURE	57 (27.1%)	High	≥ 300	≥ 1	≥ 18

Abbreviations: EOS=eosinophil; ICS=inhaled corticosteroids; IgE=immunoglobulin E; ITT=intention to treat; LABA=long-acting beta-agonist; OCS=oral corticosteroids

*Only one patient (1.6%) in placebo arm was less than 18 years of age

Til tross for at det ble generert pasient-sub-grupper fra dupilumab-studiene som best mulig skulle være sammenfallende med pasientgruppen til den enkelte komparator, var det likevel ikke mulig å eliminere alle forskjeller, slik at det fortsatt ikke var helt like pasientpopulasjoner i sammenlikningene. Som nevnt tidligere, er det mepolizumab som anses som relevant komparator i denne hurtig metodevurderingen, og det er derfor sammenlikningen mellom dupilumab og mepolizumab som blir vektlagt. Resultater fra ITCen er kort omtalt under kapittel 3.4.1.

Studier som pågår

Det er kun én studie som trekkes fram av Sanofi over studier som fortsatt pågår med dupilumab. Dette er studien TRAVERSE (LTS12551) (NCT02134028; EudraCTnr. 2013-003856-19), som er en åpen, ikke-kontrollert forlengelsesstudie hos pasienter som tidligere har deltatt i studier med dupilumab til behandling av astma (bl.a. DRI12544, QUEST og VENTURE). Behandlingen i studien er 300 mg dupilumab administrert subkutant hver 2. uke. Hensikten med studien er å undersøke langtidssikkerhet og tolerabilitet av dupilumab i den aktuelle pasientpopulasjonen, men også effektdata blir samlet inn (sekundære utfallsmål).

Det framkommer imidlertid fra nettstedet ClinicalTrials.gov at det også pågår andre studier med dupilumab til behandling av astma, herunder også hos pediatriske pasienter, der Sanofi er sponsor for studien. For ytterligere informasjon om disse studiene henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

DRI12544-, QUEST- og VENTURE-studiene lå alle til grunn for innvilgelsen av markedsføringstillatelsen og er vurdert som tilstrekkelige til å dokumentere den kliniske nytten av dupilumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med alvorlig astma med type 2-inflammasjon.

Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål i studiene. Eksaserbasjonsrate, forsert ekspiratorisk volum (FEV₁) og symptomkontroll-evalueringsverktøy som ACQ¹ synes å være velbrukte mål for estimering av

¹ Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) er et (validert) spørreskjema for selvrapportering av grad av astmakontroll. Skjemaet inneholder 5 spørsmål om opplevelsen av astmasymptomer (både dag og natt) og sykdommens påvirkning

astmakontroll og monitorering av sykdomsutviklingen (3). Legemiddelverket mener at den kliniske nytten av dupilumab er dokumentert.

Legemiddelverket mener at i tillegg til at den kliniske nytten av dupilumab er dokumentert, så er det gjennom innlevert dokumentasjon sannsynliggjort at dupilumab ikke er mindre effektiv enn komparatorne som inngår i klassen anti-IL-5-behandlinger som inngår i dagens LIS-anbudsordning for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916) (benralizumab, mepolizumab og reslizumab). Det er ingen studier som direkte sammenlikner dupilumab mot benralizumab, mepolizumab eller reslizumab. For å kunne vurdere relativ effekt må det derfor gjøres en indirekte sammenligning (ITC). For å kunne gjøre ITC ved hjelp av nettverksmetaanalyser via felles komparator uten justering, er man avhengig av tilstrekkelig homogene studier, men de studiene som foreligger er relativt ulike og det er betydelig heterogenitet. Å basere seg på parvise, indirekte sammenlikninger slik som i den innsendte analysen, er bedre enn naive sammenlikninger, men vil være mer usikre enn direkte sammenliknende studier, eller større indirekte nettverk av (homogene) studier (NMA). Dette medfører at det vil være usikkerhet knyttet til å vurdere relativ effekt mellom de aktuelle legemidlene. På bakgrunn av innsendt dokumentasjon er det vanskelig å hevde at det er klinisk relevante forskjeller i effekt mellom legemidlene, gitt pasientpopulasjonen i innsendt ITC (se Tabell 4 for seleksjonskriterier). Legemiddelverket mener det er godt nok dokumentert at behandling med dupilumab ikke er et dårligere alternativ enn behandling med anti-IL-5-behandlingene (benralizumab, mepolizumab, reslizumab), og at det er grunnlag for å anta at effekten av dupilumab er sammenliknbar med disse legemidlene. Dette muliggjør en sammenlikning av dupilumab mot anti-IL-5-behandlingene i en kostnadsminimeringsanalyse. Av disse anti-IL-5-behandlingene er mepolizumab rangert som førstevalg i det gjeldende LIS-anbudet. Ettersom dupilumab vil kunne bli del av et framtidig LIS-anbud, og det i en kostnadsminimeringsanalyse vil være sammenlikningen mot anbudsvinneren som primært vil bli hensyntatt, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er mepolizumab. Det er derfor sammenlikningen dupilumab mot mepolizumab som vil bli vektlagt og beskrevet videre i denne rapporten når det gjelder data fra innsendt ITC.

Anti-IgE-behandlingen omalizumab inngår ikke i dagens LIS-anbudsordning for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916). Det er heller ikke gjennomført en hurtig metodevurdering av Legemiddelverket for omalizumab ved indikasjonen alvorlig allergisk astma. Med utgangspunkt i dette er sammenlikningen dupilumab mot omalizumab i innsendt ITC vurdert som lite relevant og blir derfor ikke vektlagt eller nærmere beskrevet i denne rapporten.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

på daglige aktiviteter. ACQ-5-score går fra 0 til 6, der en verdi på >1,5 anses som dårlig kontrollert astma (score beregnes som gjennomsnittet av de 5 spørsmålene). En forskjell på 0,5 poeng i denne skalaen anses som klinisk relevant (jf. GINA-retningslinjene 2019).

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av alvorlig eosinofil astma, beskriver den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis som voksne pasienter som ikke er godt kontrollert på GINA-nivå 4, samt pasienter på GINA-nivå 5. Det syntes imidlertid ikke å være noen klar konsensus for hvordan eosinofil astma defineres, men pasientgruppen er ikke godt kontrollert til tross for behandling med tilgjengelige astmalegemidler, også i økte doser. Dette kan for eksempel innebære kurer med perorale steroider samt høye doser ICS (over 500 µg flutikasonpropionat per døgn). Legemiddelverket vurderer at også pasienter med alvorlig astma med type 2-inflammasjon, som er indikasjonen for dupilumab, i stor grad vil være overlappende med pasientpopulasjonen som beskrevet over. Dette støttes også av norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, som antar at det i hovedsak vil være overlappende pasientpopulasjoner når det gjelder bruk av dupilumab versus anti-IL-5-behandling, men at man trolig også vil ha mindre undergrupper av pasienter der man bør foretrekke behandling med enten anti-IL-5 eller dupilumab. Dette er imidlertid ikke avklart. Det er i det kliniske fagmiljøet heller ikke tatt stilling til eller avklart hva som er riktig «cut-off» grenseverdier for eosinofile celler i blodet og/eller FENO-nivå for oppstart med dupilumab. I henhold til GINA-retningslinjene fra 2019 er FENO-nivå alene ikke et etablert styringsverktøy for å stille aktuell diagnose eller for å vurdere/selektere relevant medikamentell behandling (3). Det antas imidlertid at andelen pasienter som kun har forhøyede FENO-nivåer uten samtidig å ha forhøyede eosinofile celler i blodet, er liten, slik at de samme kriteriene som legges til grunn for oppstart med anti-IL-5-behandling også i hovedsak vil gjelde for oppstart med dupilumab. Dette finner Legemiddelverket støtte for i de nylig publiserte retningslinjene fra ERS/ATS, hvor det anbefales at dupilumab vil brukes som tilleggshandling hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma, samt hos pasienter med alvorlig kortikosteroid-avhengig astma uavhengig av eosinofil-nivå (en såkalt «conditional recommendation») (12).

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, viser til at det i den nye, kommende nasjonale veilederen for behandling av alvorlig astma vil være følgende kriterier som legges til grunn for oppstart med anti-IL-5-behandling (alle 1-3 må være innfridd):

1. Astmabehandling på GINA trinn 4 eller 5.
2. Ukontrollert astma (a eller b).
 - a. De siste 12 måneder minst:
 - i. to astmaforverrelser som krever OCS i minst 3 dager, eller
 - ii. én astmaforverrelse som har ført til sykehusinnleggelse, eller
 - iii. astmaforverrelse ved nedtrapping av medikasjon med fast OCS

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

- b. Manglende symptomkontroll (AKT < 20)
3. Minst én måling hvor blod-eosinofile ≥ 300 celler/ μl ($\geq 0,3 \times 10^9$ celler/l) eller ≥ 150 celler/ μl ($0,15 \times 10^9$ celler/l) for pasienter som står fast på OCS.

Pasientene identifiseres gjennom kliniske symptomer på ukontrollert astma, blodprøver, lungefunksjonstester, billeddiagnostikk etc. Det kontrolleres for dårlig inhalasjonsteknikk og grad av etterlevelse før biologisk behandling vurderes som aktuelt.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Utviklingsprogrammet for dupilumab ved alvorlig astma inkluderte de tre studiene DRI12544, QUEST og VENTURE, og inkluderte totalt 2888 pasienter ≥ 12 år.

DRI12544 var en 24-ukers dosefinnende studie som inkluderte 776 pasienter (≥ 18 år). Dupilumab sammenliknet med placebo ble evaluert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig astma som fikk middels til høy dose ICS og en LABA.

QUEST var en 52-ukers bekreftende studie som inkluderte 1902 pasienter (≥ 12 år). Dupilumab sammenliknet med placebo ble evaluert hos 107 ungdommer (12-17 år) og 1795 voksne pasienter (≥ 18 år) med kronisk astma som fikk middels til høy dose ICS og et annet astmakontroll-legemiddel. Pasienter som hadde behov for et tredje astmakontroll-legemiddel kunne også delta i studien.

VENTURE var en 24-ukers studie med reduksjon av OCS. Den inkluderte 210 pasienter med astma (≥ 12 år), som hadde behov for OCS daglig i tillegg til regelmessig bruk av høydose ICS pluss et ytterligere astmakontroll-legemiddel.

Pasientene ble inkludert i studiene uten krav til minimumsnivå ved baseline av eosinofile celler i blodet eller andre type 2-inflammasjonsmarkører (f.eks. FENO eller IgE). Ifølge GINA-retningslinjene fra 2019 defineres type 2-inflammasjon som bl.a. eosinofile celler i blodet ≥ 150 celler/ μl og/eller FENO ≥ 20 ppb. I studiene DRI12544 og QUEST inkluderte de pre-spesifiserte sub-gruppe-analysene pasienter med eosinofile celler i blodet ≥ 150 celler/ μl og ≥ 300 celler/ μl , samt FENO ≥ 25 ppb og ≥ 50 ppb.

Tabell 6 under viser pasientkarakteristika ved baseline for de tre studiene DRI12544, QUEST og VENTURE. Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var generelt godt balansert mellom behandlingsgruppene i hver av de tre studiene.

Tabell 6: Demografi og karakteristika ved baseline for astmastudiene DRI12544, QUEST og VENTURE (2)

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Gjennomsnittsalder (år) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% kvinner	63,1	62,9	60,5
% hvite	78,2	82,9	93,8
Varighet av astma (år), gjennomsnitt ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Aldri-røykere, (%)	77,4	80,7	80,5
Gjennomsnitt eksaserbasjoner sist år ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Bruk av høydose ICS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Pre-dose FEV ₁ (liter) ved baseline ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Gjennomsnitt prosent forventet FEV ₁ ved baseline (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reversibilitet (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Gjennomsnittlig ACQ-5-score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Gjennomsnittlig AQLQ-score (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopi i anamnesen % samlet (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Gjennomsnittlig FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pasienter med FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Gjennomsnittlig totalt IgE IE/ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Gjennomsnittlig baseline eosinofilverdi (± SD) celler/mikrol	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pasienter med EOS ≥ 150 celler/mikrol ≥ 300 celler/mikrol	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = inhalert kortikosteroid, FEV₁ = forsert ekspiratorisk volum etter 1 sekund, ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, AD = atopisk dermatitt, NP = nesepolypper, AR = allergisk rinit, FeNO = fraksjon ekshalert nitrogenoksid, EOS = eosinofile celler i blod

^aPopulasjonen i astmastudiene med dupilumab inkluderte pasienter på middels til høy dose ICS. Middels ICS-dose var definert som lik 500 mikrog flutikason eller tilsvarende per dag.

I forbindelse med ITC-analysene for sammenlikningen dupilumab vs. mepolizumab ble pasientene fra de to studiene QUEST og DRI12544 selektert ut for å få en pasientpopulasjon som var mest mulig sammenliknbar med den tilgjengelige mepolizumab-populasjonen. Det var f.eks. kun pasienter med høydose ICS og LABA ved baseline, pasienter med ≥2 eksaserbasjoner i det forutgående året før inklusjon i studien, samt pasienter med baseline-nivå av eosinofile celler i blodet ≥150 celler/μl som ble inkludert i denne analysen. ITC-analysen inkluderte ikke pasienter som skiller seg vesentlig ut fra pasientpopulasjonen som vil være aktuell for behandling med anti-IL-5-behandling (f.eks. pasienter som kun har forhøyede FENO-nivåer uten samtidig å ha forhøyede eosinofile celler i blodet).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at gjennomsnittsalderen fra de tre studiene DRI12544, QUEST og VENTURE (49 år) er representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen. Aldersgjennomsnittet ser ut til å stemme rimelig godt overens med aldersoversikt fra andre studier vurdert i forbindelse med tidligere metodevurderinger (1, 5, 6), og som ble støttet av norske klinikere som Legemiddelverket kontaktet i forbindelse med disse tidligere metodevurderingene.

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at studiepopulasjonen i stor grad er representativ for relevant pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen i hovedsak er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med dupilumab i norsk klinisk praksis.

Norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med tidligere hurtig metodevurderinger av legemidler til behandling av alvorlig eosinofil astma, beskriver den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis som voksne pasienter som ikke er godt kontrollert på GINA-nivå 4, samt pasienter på GINA-nivå 5. Legemiddelverket vurderer at også dette vil være gjeldende for pasienter med alvorlig astma med type 2-inflammasjon, som er indikasjonen for dupilumab.

Oppsummert antar Legemiddelverket at de pasientene som i norsk klinisk praksis vil være aktuelle for behandling med dupilumab i hovedsak vil være overlappende med pasienter som i dag behandles med anti IL-5-legemidler. Det er denne gruppen pasienter som danner grunnlaget for den indirekte sammenlikningen og kostnadssammenlikningen som vurderes i denne metodevurderingen. Dupilumab vil i tillegg ha en subpopulasjon som omfattes av dens indikasjon, dvs. pasienter som ikke har forhøyede eosinofile celler i blod, men kun har forhøyede FENO-nivåer. Denne gruppen anses som liten og allerede inkludert i estimatet over antall pasienter med alvorlig astma på 500-2000 pasienter, og den vurderes ikke nærmere i denne metodevurderingen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at dupilumab vil bli benyttet i henhold til godkjent preparatomtale med hensyn til godkjent indikasjon og dosering. Anbefalt dosering er avhengig av astmaens alvorlighetsgrad, og er som følger:

- En innledende dose på 400 mg (to injeksjoner à 200 mg), etterfulgt av 200 mg administrert hver 2. uke som subkutan injeksjon.
- For pasienter med alvorlig astma og som bruker orale kortikosteroider, eller for pasienter med alvorlig astma og komorbid moderat til alvorlig atopisk dermatitt: En innledende dose på 600 mg (to injeksjoner à 300 mg), etterfulgt av 300 mg administrert hver 2. uke som subkutan injeksjon.

Dupilumab er til langtidsbehandling. I henhold til anbefalingene i preparatomtalen, bør legen minst en gang i året vurdere behovet for videre behandling ut ifra pasientens kontroll av astmaen. De norske

anbefalingene er imidlertid noe hyppigere (hvert halvår), ifølge norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

To doseringsregimer ble undersøkt i DRI12544-studien (200 mg eller 300 mg dupilumab administrert hver 2. eller hver 4. uke). Selv om studien ikke hadde styrke nok til å direkte sammenlikne de ulike doseringsnivåene med dupilumab mot hverandre, var dosering hver 2. uke gjennomgående mer effektiv enn dosering hver 4. uke. Doseringsregimet med administrering av dupilumab hver 2. uke ble derfor valgt for de etterfølgende fase III-studiene. Det er også dette doseringsregimet som er det anbefalte doseringsregimet for vedlikeholdsbehandling av dupilumab i henhold til preparatomtalen, etter en innledende dose på to injeksjoner (enten 400 mg for behandlingsregimet med 200 mg som vedlikeholdsbehandling, eller 600 mg for behandlingsregimet med 300 mg som vedlikeholdsbehandling).

Behandlingen med dupilumab ble gitt i tillegg til annen relevant astmabehandling som allerede var igangsatt forut for deltakelse i studien. I DRI12544-studien var dette medium-til-høy-dose ICS (daglig dose ≥ 500 μg flutikasonpropionat eller ekvivalent) og LABA. I QUEST-studien var dette medium-til-høy-dose ICS (daglig dose ≥ 500 μg flutikasonpropionat eller ekvivalent), og med tillegg av opptil to andre astmabehandlinger (LABA, LTA, langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist, metylxantiner). I VENTURE-studien var det høy-dose ICS (daglig dose > 500 μg flutikasonpropionat eller ekvivalent) i kombinasjon med et eller to andre legemidler til behandling av astma (f.eks. LABA, LTA), samt OCS (5-35 mg/dag prednison/prednisolon eller ekvivalent). SABA ble benyttet som «rescue»-behandling i alle tre studiene. Slik kombinasjonsbehandling er i tråd med anbefalingene gitt i preparatomtalen til dupilumab.

Behandlingen i studiene ble gitt over 24 uker (DRI12544 og VENTURE) og over 52 uker (QUEST). I klinisk praksis forventes det at behandlingen vil fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel, eller at behandlingen stoppes på grunn av bivirkninger.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Kostnadsanalysen baserer seg på dosering i henhold til preparatomtalen til dupilumab.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av dupilumab i klinisk dokumentasjon anses å være representativ for slik behandlingen vil foregå i klinisk praksis ved alvorlig astma med type 2-inflammasjon.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pasienter med alvorlig eosinofil astma behandles i dag etter internasjonale retningslinjer beskrevet i GINA (3) (se Figur 1). Pasienter på GINA-nivå 4 eller 5 som har ustabil astma med hyppige eksaserbasjoner har behov for tilleggsbehandling. Fram til introduksjon av IL-5-hemmere har slik behandling hovedsakelig bestått av kontinuerlig behandling eller hyppige kurer med høydose perorale steroider, samt omalizumab, spesielt til pasienter med høye IgE-nivåer og allergisk betinget astma. Anti-IL-5 behandling (benralizumab, mepolizumab, reslizumab) har etter markedsføring vært benyttet til pasienter som ikke har effekt av omalizumab, eller til pasienter med klar eosinofil fenotype.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dupilumab er i innlevert dokumentasjon sammenliknet med placebo i fase II og III studiene som ligger til grunn for legemidlets markedsføringstillatelse. Behandlingen med dupilumab ble gitt i tillegg til annen relevant astmabehandling som allerede var igangsatt forut for deltakelse i studien. I DRI12544-studien var dette medium-til-høy-dose ICS og LABA. I QUEST-studien var dette medium-til-høy-dose ICS, og med tillegg av opptil to andre astmabehandlinger (LABA, LTA, langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist, metylxantiner). I VENTURE-studien var det høy-dose ICS i kombinasjon med et eller to andre legemidler til behandling av astma (f.eks. LABA, LTA), samt OCS. SABA ble benyttet som «rescue»-behandling i alle tre studiene. Innsendt klinisk dokumentasjon bygger således på en sammenlikning mellom dupilumab og standardbehandling (SoC) vs. SoC alene. Dette er i tråd med preparatomtalen, hvor dupilumab skal benyttes som tillegg til annen (standard) vedlikeholdsbehandling.

I den økonomiske analysen sammenliknes dupilumab med mepolizumab basert på relativ effekt fra indirekte sammenlikninger (ITC), se kapittel 2.1 over. Det er ikke framkommet at det er relevante kliniske forskjeller mellom legemidlene.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Kostnadsanalysen baserer seg på dosering i henhold til preparatomtalen til mepolizumab.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av mepolizumab i klinisk dokumentasjon anses å være representativ for slik behandlingen vil foregå i klinisk praksis ved alvorlig astma med type 2-inflammasjon.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

I DRI12544-studien var det primære utfallsmålet endring fra baseline til uke 12 i FEV₁ (liter) i sub-gruppen pasienter med eosinofiltall i blodet ved baseline ≥ 300 celler/ μ l. FEV₁ er en lungefunksjonstest hvor man måler mengden luft pasienten klarer å tømme lungene for i løpet av ett sekund. FEV₁ måles med spirometri. Årlig rate alvorlige astma-eksaserbasjoner i løpet av en 24-ukers behandlingsperiode ble også undersøkt (sekundært utfallsmål). Resultatene ble evaluert for den samlede pasientpopulasjonen (ikke begrenset av minimum eosinofile celler i blodet ved baseline eller andre type 2-inflammasjonsmarkører) og for undergrupper pasienter basert på eosinofile celler i blodet ved baseline.

I tillegg ble effekten av dupilumab målt ved observasjon av endring i score på flere skjema for selvrapportering av grad av astmasymptomer og hvordan sykdommen påvirker dagligliv og pasientens oppfattelse av livskvalitet (sekundære utfallsmål); Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) og Asthma Control Questionnaire (ACQ).

I QUEST-studien var de primære utfallsmålene årlig rate med alvorlige astma-eksaserbasjoner i løpet av den 52-ukers placebokontrollerte perioden, og endring fra baseline i pre-bronkodilator FEV₁ ved uke 12, i den samlede pasientpopulasjonen (ikke begrenset av minimum eosinofile celler i blodet ved baseline eller andre type 2-inflammasjonsmarkører). Det var en rekke sekundære utfallsmål (se Tabell 2) og det ble også gjort analyser hos undergrupper pasienter basert på baseline eosinofile celler i blodet og FENO. Også i QUEST-studien ble effekten av dupilumab målt ved observasjon av endring i AQLQ- og ACQ-score (sekundære utfallsmål).

Resultater fra studiene knyttet til disse parameterne presenteres i tabellene under.

Eksaserbasjoner

I den samlede populasjonen i DRI12544 og QUEST hadde pasienter som fikk dupilumab 200 mg eller 300 mg hver 2. uke signifikant reduksjon i hyppigheten av alvorlige astma-eksaserbasjoner sammenliknet med placebo. Hos pasienter med høyere type 2-inflammasjonsmarkører ved baseline, slik som eosinofile celler i blodet eller FENO (Tabell 7 og Tabell 8), var det større reduksjoner i eksaserbasjoner.

Tabell 7: Raten av alvorlige eksaserbasjoner i DRI12544 og QUEST (baseline eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/ μ l) (2)

Behandling	Baseline blod EOS							
	≥ 150 celler/mikrol				≥ 300 celler/mikrol			
	Eksaserbasjoner per år			% Reduksjon	Eksaserbasjoner per år			% Reduksjon
	N	Rate (95 % KI)	Rateratio (95 % KI)		N	Rate (95 % KI)	Rateratio (95 % KI)	
<i>Alle alvorlige eksaserbasjoner</i>								
DRI12544 studie								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28 ^a (0,14, 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 ^c (0,11, 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST studie								
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^e (0,34, 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^e (0,24, 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31, 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23, 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^ap-verdi = 0,0003, ^bp-verdi = 0,0001, ^cp-verdi = 0,0116, ^dp-verdi = 0,0024, ^ep-verdi < 0,0001

Tabell 8: Rate av alvorlige eksaserbasjoner i QUEST definert etter baseline FENO-undergrupper (2)

Behandling	Eksaserbasjoner per år			Prosent reduksjon
	N	Rate (95 % KI)	Rateratio (95 %KI)	
FeNO \geq 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO \geq 50 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

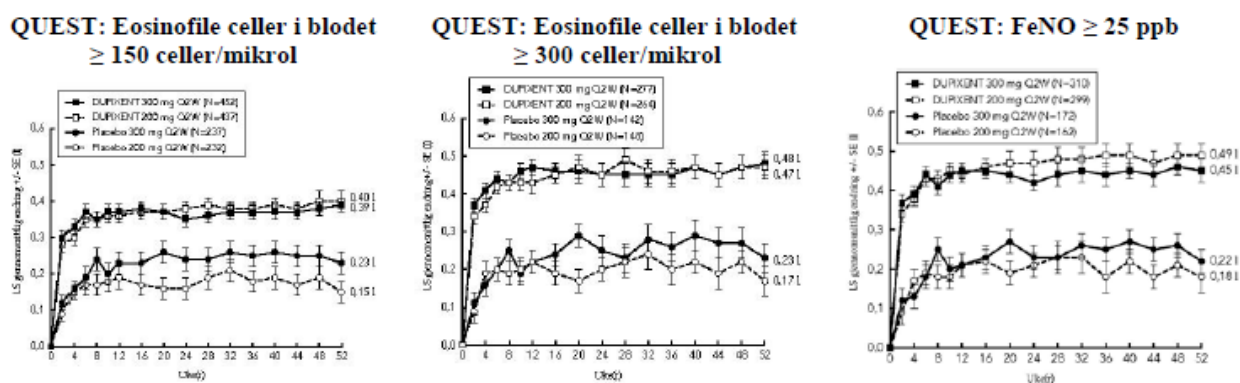
^ap-verdi < 0,0001

I den samlede analysen av DRI12544 og QUEST var forekomsten av alvorlige eksaserbasjoner som førte til sykehusinnleggelse og/eller legevaktbesøk redusert med 25,5 % og 46,9 % med henholdsvis dupilumab 200 mg eller 300 mg hver 2. uke.

Lungefunksjon

Klinisk signifikante økninger i pre-bronkodilator FEV₁ ble observert ved uke 12 for DRI12544 og QUEST. Hos pasienter med høyere nivåer av type 2-inflammasjonsmarkører ved baseline, f.eks. eosinofile celler i blodet eller FENO (Tabell 9 og Tabell 10), var det større bedring i FEV₁. Signifikant forbedring av FEV₁ ble observert så tidlig som i uke 2 etter første dose med dupilumab for styrkene på både 200 mg og 300 mg, og ble opprettholdt ut uke 24 (DRI12544) og uke 52 i QUEST (se Figur 2).

Figur 2: Gjennomsnittlig endring fra baseline i pre-bronkodilator FEV₁ (liter) over tid (baseline eosinofile celler i blodet \geq 150 og \geq 300 celler/ μ l og FENO \geq 25 ppb) i QUEST (2)



Tabell 9: Gjennomsnittlig endring fra baseline i pre-bronkodilator FEV₁ ved uke 12 i DRI12544 og QUEST (baseline eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/ μ l) (2)

Behandling	Baseline blod EOS					
	≥ 150 celler/mikrol			≥ 300 celler/mikrol		
	N	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)	N	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)
DRI12544 studie						
Dupilumab 200 mg Q2W	108	0,32 (18,25)	0,19 ^a (0,09, 0,29)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	120	0,26 (17,1)	0,16 ^b (0,06, 0,26)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	102	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST studie						
Dupilumab 200 mg Q2W	425	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13, 0,29)
Placebo	224	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W	434	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	229	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-verdi < 0,0001, ^bp-verdi = 0,0004, ^cp-verdi = 0,0008, ^dp-verdi = 0,0063, ^ep-verdi < 0,0001

Tabell 10: Gjennomsnittlig endring fra baseline i pre-bronkodilator FEV₁ ved uke 12 og uke 52 i QUEST etter FENO-undergruppe ved baseline (2)

Behandling	N	Ved uke 12		Ved uke 52	
		LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)	LS gj.snitt Δ fra baseline liter (%)	LS gj.snitt differanse vs. placebo (95 % KI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^ap-verdi < 0,0001

Livskvalitet/pasientrapporterte utfall ved astma

Responsrater for de pre-spesifiserte sekundære endepunktene ACQ-5 og AQLQ ble analysert etter 24 uker (DRI12544 og VENTURE) og etter 52 uker (QUEST). Responsraten ble definert som en forbedring av scoren på 0,5 eller mer (måleskala 0-6 for ACQ-5 og 1-7 for AQLQ). Forbedringer i ACQ-5 og AQLQ ble observert så tidlig som uke 2 og opprettholdt i 24 uker i DRI12544-studien og i 52 uker i QUEST-studien. Tilsvarende resultater ble observert i VENTURE. Resultater for ACQ-5 og AQLQ responsrater hos pasienter med forhøyet baseline type 2-inflammasjonsmarkører i QUEST ved uke 52 er presentert i Tabell 11.

Tabell 11: ACQ-5 og AQLQ responsrater ved uke 52 i QUEST (2)

PRO	Behandling	EOS ≥ 150 celler/mikrol		EOS ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Responsrate %	N	Responsrate %	N	Responsrate %
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Studie på reduksjon av orale kortikosteroider (VENTURE)

VENTURE-studien evaluerte effekten av dupilumab på reduksjon av bruken av orale kortikosteroider som vedlikeholdsbehandling. Pasientkarakteristika ved baseline er tidligere presentert (se Tabell 6). Alle pasientene fikk orale kortikosteroider i minst 6 måneder før studiestart, med optimalisering av OCS-dosen i løpet av screeningperioden. Gjennomsnittlig bruk av OCS ved baseline var 11,75 mg i placebo-gruppen og 10,75 mg i gruppen som fikk dupilumab. Pasientene fortsatte med den vanlige astmabehandlingen under studien. OCS-dosen ble imidlertid redusert hver 4. uke i løpet av OCS-reduksjonsfasen (uke 4-20), så lenge astmakontrollen ble opprettholdt. Det primære utfallsmålet var prosentvis reduksjon av OCS-dosen målt i den samlede pasientpopulasjonen, basert på en sammenlikning av OCS-dosen ved uke 20-24 (med opprettholdelse av astmakontroll), med den tidligere optimaliserte (ved baseline) OCS-dosen. I studien var astma-eksaserbasjoner (definert som en midlertidig økning i dosen med oralt kortikosteroid i minst 3 dager) redusert med 59 % hos pasienter som fikk dupilumab sammenliknet med dem som fikk placebo (årlig rate 0,65 og 1,60 for henholdsvis dupilumab- og placebo-gruppen; rateratio 0,41 [95 % KI: 0,26, 0,63]). Forbedring av pre-bronkodilator FEV₁ fra baseline til uke 24 var også større hos pasienter som fikk dupilumab sammenliknet med dem som fikk placebo (LS gjennomsnittlig differanse for dupilumab versus placebo på 0,22 liter [95 % KI: 0,09 til 0,34 liter]). Effekt på lungefunksjon, på orale steroider og reduksjon av eksaserbasjoner ble vist uavhengig av baselinenivå av type 2-inflammasjonsmarkører (f.eks. eosinofile celler i blodet, FENO). ACQ-5 og AQLQ ble også målt i VENTURE, og viste tilsvarende forbedringer som i QUEST. Resultatene for VENTURE basert på markører ved baseline er presentert i Tabell 12.

Tabell 12: Effekt av dupilumab på OCS-dosereduksjon (baseline blodverdier av eosinofile celler i blodet ≥ 150 og ≥ 300 celler/ μ l og FENO ≥ 25 ppb) (VENTURE-studien) (2)

	Baseline blod EOS ≥ 150 celler/mikrol		Baseline blod EOS ≥ 300 celler/mikrol		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W n = 81	Placebo n = 69	Dupilumab 300 mg Q2W n = 48	Placebo n = 41	Dupilumab 300 mg Q2W n = 57	Placebo n = 57
Primærendepunkt (uke 24)						
Prosent reduksjon av OCS fra baseline						
Gjennomsnittlig total prosent reduksjon fra baseline (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Differanse (% [95 % KI]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Median % reduksjon i daglig OCS-dose fra baseline	100	50	100	50	100	50
Prosent reduksjon fra baseline						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Ingen reduksjon eller økning i OCS-dose, eller fullførte ikke studien	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundærendepunkt (uke 24)^a						
Andel pasienter som oppnådde en reduksjon i OCS-dose til < 5 mg/dag	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (95 % KI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^aModellestimater med logistisk regresjon

^bp-verdi < 0,0001

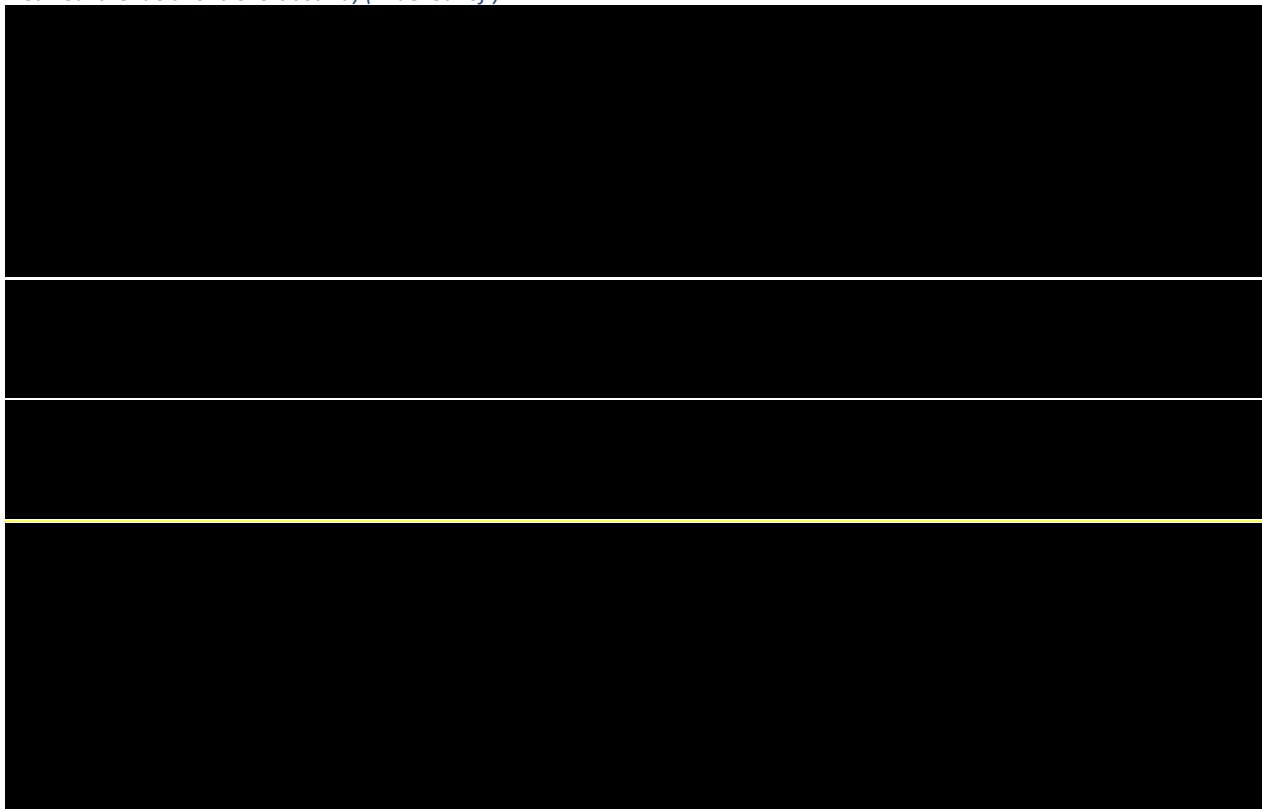
^cp-verdi = 0,0001

^dp-verdi = 0,0002

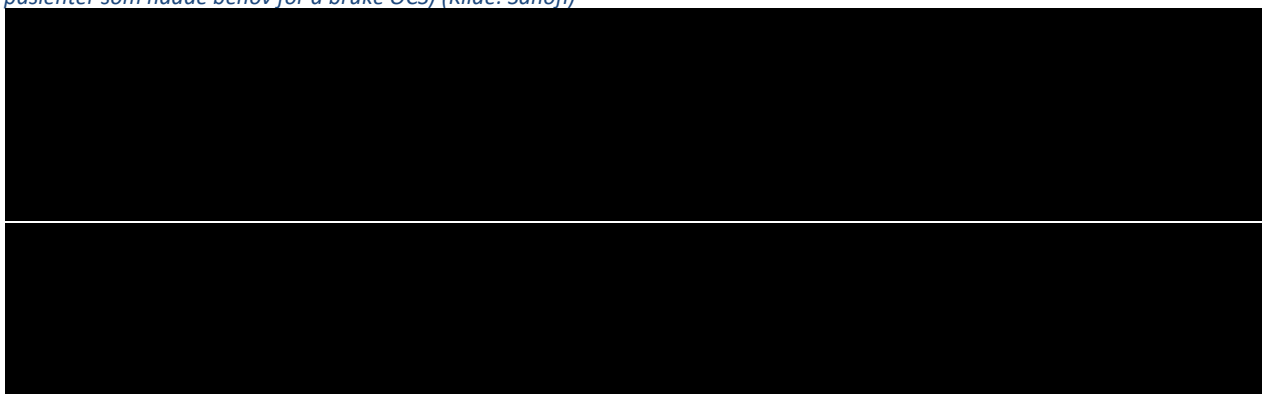
Indirekte sammenlikninger (ITC)

Resultatene er kort oppsummert Tabell 13 og Tabell 14 under.

Tabell 13: Resultater fra ITC-analysene mellom dupilumab og mepolizumab for gruppe (i) studier (studier som inkluderte pasienter med vedvarende ukontrollert astma) (Kilde: Sanofi)

The table content is completely redacted with a solid black box.

Tabell 14: : Resultater fra ITC-analysene mellom dupilumab og mepolizumab for gruppe (ii) studier (studier som inkluderte pasienter som hadde behov for å bruke OCS) (Kilde: Sanofi)

The table content is completely redacted with a solid black box.

Innsendt helseøkonomisk modell

Innsendt økonomisk modell omhandler ikke effektestimater da den baserer seg på at det ikke er vist klinisk relevante forskjeller i effekt. Den primære analysen inkluderer kun legemiddelkostnader, mens en alternativ analyse (scenarioanalyse) også inkluderer tilleggs kostnader som administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasienten for begge behandlingene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at i tillegg til at den kliniske nytten av dupilumab er dokumentert, så er det gjennom innlevert dokumentasjon sannsynliggjort at dupilumab ikke er mindre effektiv enn komparatoren mepolizumab for aktuell pasientgruppe. Dokumentasjonen anses som tilstrekkelig og hensiktsmessig til at den kan benyttes som grunnlag for å anta sammenliknbar effekt og sikkerhet i den innleverte kostnadsminimeringsanalysen mellom de to legemidlene.

Legemiddelverket aksepterer dermed at det er innlevert en kostnadsminimeringsanalyse og følgelig at kostnader tilknyttet effektestimater ikke er inkludert.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelt var forekomsten av uønskede medisinske hendelser (AE) hos pasienter som fikk dupilumab sammenfallende med den som ble observert i placebo-gruppa. Andelen pasienter som opplevde AE varierte noe mellom studiene. I DRI12544-studien var det totalt 79 % av pasientene i behandlingsgruppene som fikk dupilumab som opplevde en eller annen form for AE (hvorav 7 % ble klassifisert som alvorlige uønskede medisinske hendelser/SAE) vs. 75 % i placebo-gruppa (hvorav 6 % ble klassifisert som SAE). I QUEST-studien var det totalt 81,0 % av pasientene i dupilumab-gruppene som opplevde en eller annen form for AE (hvorav 8,2 % ble klassifisert som SAE) vs. 82,1 % i placebo-gruppa (hvorav 8,3 % ble klassifisert som SAE). I VENTURE-studien var det totalt 62 % av pasientene i dupilumab-gruppen som opplevde en eller annen form for AE (hvorav 9 % ble klassifisert som SAE) vs. 64 % i placebo-gruppa (hvorav 6 % ble klassifisert som SAE).

De hyppigst rapporterte AE i studiene (≥ 5 % av pasientene i minst en av behandlingsgruppene) var erytem/reaksjoner på injeksjonsstedet, infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, bronkitt, influensa, sinusitt, allergisk rhinitt, urinveisinfeksjon, eosinofili, hodepine, rygg smerter, samt overdosering som følge av uhell/feil. Som med alle terapeutiske proteiner er det risiko for immunogenisitet med dupilumab. I utviklingsprogrammet for astma har anafylaktiske reaksjoner blitt rapportert svært sjelden ($<1/10.000$).

I studiene var andelen som seponerte behandlingen som følge av bivirkninger forholdsvis lav og sammenliknbar mellom dupilumab- og placebo-gruppene. I DRI12544-studien var det totalt 27/611 pasienter (4 %) i behandlingsgruppene som fikk dupilumab og 5/158 pasienter (3 %) i placebo-gruppa som seponerte behandlingen som følge av AE. Tilsvarende var det for QUEST-studien totalt 63/1263 pasienter (5 %) i behandlingsgruppene som fikk dupilumab og 19/313 pasienter (6,1 %) i placebo-gruppa som seponerte behandlingen som følge av AE. I VENTURE-studien var det 1/103 pasienter (1 %) i dupilumab-gruppa og 4/107 pasienter (4 %) i placebo-gruppa som seponerte behandlingen som følge av AE.

Innsendt helseøkonomisk modell

Innsendt økonomisk modell omhandler ikke sikkerhetsestimater da den baserer seg på at det ikke er vist klinisk relevante forskjeller i sikkerhet. Den primære analysen inkluderer kun legemiddelkostnader, mens en alternativ analyse (scenarioanalyse) også inkluderer tilleggskostnader som administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasienten for begge behandlingene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket aksepterer kostnadsminimeringsanalysen og dermed at kostnader tilknyttet bivirkninger ikke er inkludert.

3.4.3 Helsenytt/helsetap**Innsendt dokumentasjon**

Helsenytt/helsetap er ikke beskrevet i den innsendte dokumentasjonen.

Legemiddelverkets vurdering

Ettersom det er lagt til grunn at det er tilstrekkelig lik effekt og sikkerhet, inkludert helsenytt/helsetap, mellom dupilumab og komparatoren mepolizumab, har det ikke vært nødvendig å dokumentere dette i denne metodevurderingen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenliknes dupilumab med mepolizumab. Basert på resultatene fra den innsendte ITC, anser Sanofi det som sannsynlig at legemidlene har tilsvarende klinisk effekt og sikkerhet. Sanofi har derfor levert inn en kostnadsminimeringsanalyse.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

I kostnadsminimeringsanalysen blir kostnaden per pasient per år for behandling med dupilumab versus mepolizumab sammenliknet. Effekt og bivirkninger er ikke inkludert i modellen da det forutsettes tilnærmet lik effekt og sikkerhetsprofil for de to legemidlene. Alle kostnadene presenteres i norske kroner uten merverdiavgift (mva.).

I den opprinnelige analysen innsendt av Sanofi var det for dupilumab kun legemiddelkostnadene som var inkludert. Etersom legemidlet foreligger i en form som egner seg til hjemme-administrasjon (ferdigfylt sprøyte til subkutan injeksjon), og det i preparatomtalen angis at dupilumab kan injiseres av pasienten selv eller administreres av pasientens omsorgsperson, dersom helsepersonell mener at dette er hensiktsmessig, forutsatte Sanofi at det ikke ville tilkomme andre kostnader, som administrasjonskostnader og indirekte kostnader for pasienttransport og tidsbruk. For komparatoren mepolizumab var det i tillegg til legemiddelkostnadene også inkludert administrasjonskostnader og indirekte kostnader for pasienttransport og tidsbruk, tilsvarende som ble gjort i forbindelse med en tidligere metodevurdering (6). Dette er Sanofi sin base case analyse.

Underveis i metodevurderingen ble Legemiddelverket gjort kjent med at LIS sin spesialistgruppe innenfor feltet alvorlig astma hadde betenkeligheter med å anbefale hjemmebehandling inntil fagmiljøet hadde fått mer erfaring med behandlingen. Dette vil innebære at astmapasienter med alvorlig sykdom, i alle fall i en oppstartsfasen, vil komme til å bli fulgt opp på sykehus/hos spesialist. I tillegg til dette, ble Legemiddelverket oppmerksom på at det også vil bli mulighet for hjemme-administrasjon av anti-IL-5 behandlingene (inkl. mepolizumab) innen nær framtid (trolig i løpet av den kommende anbudsperioden), ettersom nye legemiddelformer som egner seg til hjemme-administrasjon vil kunne bli tilgjengelig/markedsført (har fått MT). Dette er også tatt høyde for i den reviderte, godkjente preparatomtalen til mepolizumab (7), hvor det nå angis at legemidlet kan administreres selv av pasienten eller administreres av en omsorgsperson hvis deres helsepersonell bestemmer at det er hensiktsmessig og pasienten eller omsorgspersonen er opplært i injeksjonsteknikker.

Som følge av ovennevnte forhold, ba Legemiddelverket Sanofi om å sende inn en oppdatert analyse som inkluderer to scenarier; scenario 1 hvor ingen tilleggskostnader (i.e. administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasient) blir inkludert for begge behandlingene (både mepolizumab og dupilumab), og scenario 2 hvor slike tilleggskostnader blir inkludert for begge behandlingene. Dette har Sanofi sendt inn til Legemiddelverket.

4.1.1 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Både dupilumab og mepolizumab er indisert som tilleggshandling ved alvorlig astma. Det forutsettes derfor at alle pasientene, uansett valg av legemiddel, får den samme vedlikeholdsbehandlingen for sin astma. Det legges derfor ikke inn kostnader for vedlikeholdsbehandling i modellen.

For begge legemidlene er det bruk (dosering) i henhold til preparatomtalen til hvert av legemidlene som dannet grunnlaget for beregning av årlig legemiddelkostnad. Prisene for de enkelte legemidlene er hentet fra Legemiddelverkets nettsider. Dupilumab (Dupixent) foreligger som ferdigfylte sprøyter i styrkene 200 mg og 300 mg, i pakninger á 2 sprøyter. De to styrkene 200 mg og 300 mg dupilumab med like pakningsstørrelser tilbys til samme pris. Mepolizumab (Nucala) foreligger p.t. som pulver til injeksjonsvæske (oppløsning) i hetteglass med 100 mg mepolizumab. Tabell 15 under viser de aktuelle prisene.

Tabell 15: Priser (NOK) for Dupixent (dupilumab) og Nucala (mepolizumab)

Preparat	Maks-AUP (inkl. mva.)	Maks-AUP (uten mva.)	Pris per doseringsenhet (hetteglass/sprøyte) (uten mva.)
Dupixent 200 mg/ Dupixent 300 mg, 2 ferdigfylte sprøyter	15 819,60	12 655,68	6 327,84
Nucala 100 mg, 1 hetteglass	13 873,80	11 099,04	11 099,04

Anti-IL-5-behandlingene inngår i dagens LIS-anbudsordning for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916), og for mepolizumab foreligger det rabattert pris. Tabell 16 under viser LIS-AUP (både med og uten mva.), samt LIS-pris per doseringsenhet (hetteglass) (uten mva.). Det foreligger p.t. ikke rabattert pris for dupilumab.

Tabell 16: Rabattert pris (NOK) for mepolizumab (Nucala)

Preparat	LIS-AUP (inkl. mva.)	LIS-AUP (uten mva.)	LIS-pris per doseringsenhet (hetteglass) (uten mva.)
Nucala 100 mg, 1 hetteglass	████████	████████	████████

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader og kostnader knyttet til tidsbruk og transport

Det er ikke gjort egne beregninger av slike tilleggskostnader i forbindelse med denne metodevurderingen. For mepolizumab er disse kostnadene hentet fra dagens LIS-anbudsordning for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916) (gjeldende avtaleperiode 01.04.2019–31.03.2020), som vist i Tabell 17 under. Ifølge LIS er disse kostnadene hentet direkte fra Legemiddelverkets rapport utarbeidet i forbindelse med hurtig metodevurdering av benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma i 2018 (6). Mepolizumab doseres subkutant én gang hver 4. uke.

Tabell 17: Gjennomsnittlige tilleggskostnader (administrasjonskostnad, reise- og tidskostnad for pasient) per pasient per år for de første to behandlingårene (NOK) (13)

	Mepolizumab
Administrasjon	19.591
Reise	6.254
Tidskostnad for pasient	5.654
Sum (NOK)	31.499

Som tidligere nevnt, har Sanofi i sin base case kun inkludert legemiddelkostnadene for dupilumab, ikke tilleggskostnader som administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasient. Dette ble etterspurt av Legemiddelverket, og Sanofi presenterte da en scenarioanalyse (scenario 2) hvor slike tilleggskostnader blir inkludert for begge behandlingene (både dupilumab og mepolizumab).

For dupilumab har Sanofi også tatt utgangspunkt i den samme kostnadsberegningen som ovenfor, men ettersom dupilumab administreres subkutant én gang hver 14. dag, vil tilleggskostnadene ved bruk av dette legemidlet bli dobbelt så høye som for mepolizumab. Tabell 18 viser beregningene som Sanofi legger til grunn i sin scenarioanalyse (scenario 2).

Tabell 18: Tilleggskostnader (administrasjonskostnad, reise- og tidskostnad for pasient) per pasient per år (NOK)

	Dupilumab
Administrasjon	39.182
Reise	12.508
Tidskostnad for pasient	11.308
Sum (NOK)	62.998

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at den innleverte kostnadsminimeringsanalysen er en hensiktsmessig metode for å sammenlikne de to legemidlene dupilumab og mepolizumab, gitt forutsetningen om at effekt og sikkerhet av dupilumab er minst like god som for mepolizumab. Legemiddelverket aksepterer den innleverte analysen, men velger å gjøre noen justeringer.

Ettersom det er et oppstartregime for dupilumab der det gis høyere dosering ved behandlingsstart (dobbel dose), vil legemiddelkostnadene det første året bli noe høyere enn de påfølgende årene med behandling med dupilumab. Dette har ikke blitt tatt hensyn til i Sanofi sin analyse, som baserer seg på

dosering under vedlikeholdsbehandling. Legemiddelverket velger derfor i sin hovedanalyse å se på en tidshorisont på 2 år, og beregner gjennomsnittskostnadene per pasient for de første to behandlingsårene. Legemiddelverket mener at dette er hensiktsmessig og vil også være tilsvarende det som ble gjort i forbindelse med hurtig metodevurderingen av benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma i 2018 (6), hvor man også hadde et oppstartregime med intensivt dosering.

Videre har Legemiddelverket justert noen av kostnadene som ligger til grunn for analysene, slik at de stemmer overens med de faktiske kostnadene som ble beregnet i forbindelse med hurtig metodevurderingen av benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma i 2018 (6). Vi antar at det ved en inkurie har blitt oppgitt feil i tabellen som benyttes i LIS-anbudet (13). De korrigerte beløpene gjengis i Tabell 19 under.

Tabell 19: Gjennomsnittlige tilleggskostnader (administrasjonskostnad, reise og tidskostnad) per pasient per år for de første to behandlingsårene (NOK), i henhold til hurtig metodevurderingen av benralizumab (Fasenra) (6)

	Mepolizumab
Administrasjon	19.513
Reise	6.254
Tidskostnad per pasient	5.654
Sum (NOK)	31.421

Sist, men ikke minst, mener Legemiddelverket at det med tanke på et framtidig LIS-anbud for legemidler mot alvorlig astma og en eventuell innføring av dupilumab i anbudet, vil være hensiktsmessig å sammenlikne like betingelser knyttet opp til forventet framtidig bruk av legemidlene. I dette ligger at alle astmapasienter med alvorlig sykdom, i alle fall i en oppstartsfasen, vil komme til å bli fulgt opp på sykehus/hos spesialist. Dette er i henhold til innspill fra LIS sin spesialistgruppe innenfor feltet alvorlig astma. Videre vil det trolig innen nær framtid bli mulighet for hjemmeadministrasjon også for anti-IL-5-behandling (inkl. mepolizumab), ettersom nye legemiddelformer som egner seg til hjemmeadministrasjon vil kunne bli tilgjengelig/markedsført (har fått MT). Derfor mener Legemiddelverket det er hensiktsmessig å se på en kostnadssammenlikning (årskostnader) der kun legemiddelkostnadene er inkludert for begge behandlingene (dupilumab og mepolizumab), og/eller en kostnadssammenlikning der også tilleggskostnader (administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasient) blir inkludert for begge behandlingene.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base case analyse

Tabell 20: Årlige kostnader per pasient (NOK) (maks-AUP uten mva.) – Sanofi sine beregninger

	Dupilumab	Mepolizumab	Differanse dupilumab vs. mepolizumab
Legemiddelkostnader	164 523,84	144 287,52	20 236,32
Tilleggskostnader	0	31 499,00	-31 499,00
Sum årlige kostnader	164 523,84	175 786,52	-11 262,68

Som tidligere nevnt, har Sanofi i sin base case kun inkludert legemiddelkostnadene for dupilumab, mens det for mepolizumab, i tillegg til legemiddelkostnadene, også er inkludert tilleggskostnader som administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasient. Når dette legges til grunn, gir det en besparelse på litt i overkant av 11 000 NOK per pasient per år til fordel for dupilumab, ved bruk av maks-AUP uten mva. for begge legemidlene. Legemiddelverket bemerker at denne analysen ikke er forenlig med norsk klinisk praksis, ettersom klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at astmapasienter med alvorlig sykdom, i alle fall i en oppstartsfase, vil komme til å bli fulgt opp på sykehus/ hos spesialist, uansett om de starter behandling med dupilumab eller mepolizumab. I tillegg vil trolig også mepolizumab bli tilgjengelig for hjemme-behandling, på samme måte som dupilumab, i nær fremtid.

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er stort sett som i Sanofi sin analyse bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket har regnet ut en gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad per pasient basert på de to første behandlingsårene. Dette for å fange opp at det er et oppstartregime for dupilumab der det gis høyere dosering ved behandlingsstart (dobbel dose). Dette har ikke blitt tatt høyde for i Sanofi sine beregninger, som baserer seg på dosering under vedlikeholdsbehandling.
- Administrasjonskostnadene er noe korrigert for å samsvare med de faktiske beregningene som ble gjort i forbindelse med hurtig metodevurderingen av benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma i 2018 (6).
- Kun legemiddelkostnadene er inkludert i kostnadsberegningene for begge behandlingene (dupilumab og mepolizumab).

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse vises i Tabell 21 under:

Tabell 21: Gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnader per pasient for de første to behandlingsårene (NOK) (maks-AUP uten mva.) – Legemiddelverkets beregninger

	Dupilumab	Mepolizumab	Differanse dupilumab vs. mepolizumab
Legemiddelkostnader år 1 ³	170 851,68	144 287,52	26 564,16
Legemiddelkostnader år 2 ⁴	164 523,84	144 287,52	20 236,32
Gjennomsnittlige legemiddelkostnader første to behandlingsår	167 687,76	144 287,52	23 400,24

Gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnader per pasient for de første to behandlingsårene er om lag 168 000 NOK ved bruk av dupilumab versus om lag 144 000 NOK ved bruk av mepolizumab, når maks-AUP uten mva. for begge legemidlene legges til grunn. Dette gir en merkostnad ved bruk av dupilumab på litt i underkant av 24 000 NOK per pasient per år, ved bruk av maks-AUP uten mva. for begge legemidlene.

For anti-IL-5-behandlingene som inngår i LIS-anbud, er det egne anbudspriser som gjelder og ikke maks-AUP. Med dagens tilbudte rabatt (LIS-pris uten mva.) blir gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnader per pasient for de første to behandlingsårene på om lag ██████ NOK ved bruk av mepolizumab.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Som en alternativ analyse presenteres årskostnader der både legemiddelkostnader og tilleggskostnader (administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasient) blir inkludert i beregningene. Dette framgår av Tabell 22 under.

Tabell 22: Gjennomsnittlige årlige kostnader per pasient for de første to behandlingsårene (NOK) (maks-AUP uten mva.)

	Dupilumab	Mepolizumab	Differanse dupilumab vs. mepolizumab
Legemiddelkostnad	167 688	144 288	23 400
Administrasjonskostnad	39 026	19 513	19 513
Reisekostnad	12 508	6 254	6 254
Tidskostnad, pasient	11 308	5 654	5 654
Sum (NOK)	230 530	175 709	54 821

Med dagens tilbudte rabatt (LIS-pris) (uten mva.) blir gjennomsnittlige årlige kostnader (legemiddelkostnader og tilleggskostnader) per pasient for de første to behandlingsårene på om lag ██████ NOK ved bruk av mepolizumab.

³ Legemiddelkostnader dupilumab år 1: $1 \cdot (3 \text{ sprøyter} \cdot 6327,84) + (12 \cdot 12.655,68) = 170.851,68$ NOK

Legemiddelkostnader mepolizumab år 1: $(13 \cdot 11.099,04) = 144.287,52$ NOK

⁴ Legemiddelkostnader dupilumab år 2: $(13 \cdot 12.655,68) = 164.523,84$ NOK

Legemiddelkostnader mepolizumab år 2: $(13 \cdot 11.099,04) = 144.287,52$ NOK

4.2.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at i tillegg til at den kliniske nytten av dupilumab er dokumentert, så er det gjennom innlevert dokumentasjon sannsynliggjort at dupilumab ikke er mindre effektiv enn komparatoren mepolizumab, som inngår i klassen anti-IL-5-behandlinger i dagens LIS-anbud for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916), sammen med benralizumab og reslizumab.

Dupilumab er ifølge kostnadssammenlikningen som er gjort i Legemiddelverkets hovedanalyse noe dyrere enn mepolizumab. Dette skyldes at legemiddelkostnaden per måned er høyere for dupilumab enn for mepolizumab. Dersom man for begge legemidlene (både dupilumab og mepolizumab) også inkluderer tilleggskostnader som administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk som følge av at pasientene må til sykehus/spesialist for å få administrert legemidlene, vil kostnadsforskjellen mellom dupilumab og mepolizumab bli enda høyere. Dette skyldes at dupilumab administreres én gang hver 14. dag, mens mepolizumab administreres én gang hver måned. Hvordan dette eventuelt påvirker helserelatert livskvalitet er ikke dokumentert. Det er i vår analyse ikke tillagt noen gevinst i form av bedre helserelatert livskvalitet for de pasientene som må sjeldnere til behandling, men det er i vår alternative analyse lagt til lavere kostnader til administrasjon, reisekostnad og tidskostnad for pasienten.

Kostnadssammenlikningen kan endre seg om dupilumab deltar i det kommende LIS-anbudet for legemidler mot alvorlig astma og leverer inn en rabattert pris.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring, basert på antagelsen om at dupilumab vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet, er beregnet.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med Dupixent, og anslag på totalpopulasjonen pasienter med alvorlig, ukontrollert astma med type 2-inflammasjon i Norge varierer fra 500–2000 (se kapittel 1.2). I hurtig metodevurderingen av Nucala (mepolizumab) (1) er det presentert beregninger av budsjettmessige konsekvenser av å innføre IL-5-behandling med Nucala ved alvorlig eosinofil astma. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i tilsvarende forenklede budsjettberegning, og har gjort beregninger med ulike scenarier av antall pasienter som vil kunne behandles med Dupixent.

Dersom Dupixent blir en del av det framtidige LIS-anbudet for legemidler mot alvorlig astma, er det rimelig å anta prisnedgang og at det i hovedsak vil være det rimeligste legemiddelet som blir benyttet. Det er derfor kun beregnet salgsutvikling med utgangspunkt i én legemiddelpris for hele markedet. På nåværende tidspunkt er det, etter Legemiddelverkets erfaringer, Nucala som har lavest maks-AUP. Tilsvarende som i metodevurderingen av Nucala er kostnader for SoC ikke blitt trukket fra, da det er forutsatt at Dupixent-behandling tilbys alle aktuelle pasienter i år fem.

Budsjettvirkninger (kun legemiddelutgifter) i år 5 for ulike pasientanslag er vist i tabellen under. Beregningen tar utgangspunkt i en årskostnad for behandling med Nucala på 180 359⁵ NOK (maks AUP inkl. mva).

Tabell 23: Budsjettanslag for år fem avhengig av pasientpopulasjonens størrelse

Antall pasienter	500	1 000	2 000
Salg i NOK (år fem)	90 179 500	180 359 000	360 718 000
20 % prisnedgang (NOK, maks AUP * 80 %)	72 143 600	144 287 200	288 574 400
40 % prisnedgang (NOK, maks AUP * 60 %)	54 107 700	108 215 400	216 430 800
60 % prisnedgang (NOK, maks AUP * 40 %)	36 071 800	72 143 600	144 287 200
80 % prisnedgang (NOK, maks AUP * 20 %)	18 035 900	36 071 800	72 143 600

⁵ Nucala 100 mg, 1 hetteglass: 13 873,80 NOK (maks-AUP inkl. mva.). (13*13 873,80) = 180.359,40 NOK (maks-AUP inkl. mva.).

5.2 BUDSJETTVERKNING

Det er usikkerhet knyttet til budsjettberegningene. Særlig gjelder dette hvor stor pasientgruppen faktisk vil bli, og prisutviklingen for markedet. Det er imidlertid ikke forventet at en eventuell innføring av Dupixent vil føre til en utvidelse av pasientpopulasjonen som kan behandles, da det antas at det i all hovedsak vil være overlappende pasientpopulasjoner når det gjelder bruk av Dupixent versus anti-IL-5-behandling (Nucala, Fasentra, Cinquaero). Undergrupper av pasienter som skiller seg ut (f.eks. pasienter som kun har forhøyede FENO-nivåer uten samtidig å ha forhøyede eosinofile celler i blodet) forventes å være liten. Dette er beheftet med usikkerhet, men denne usikkerheten vurderes å være dekket av det relativt store intervallet på 500-2000 pasienter, som ikke forventes vil endre seg. Det er ingenting som tyder på at kun forhøyet FENO-nivå vil bli brukt som et kriterium for behandlingsstart, noe som støttes av GINA-retningslinjene (3), samt av den nye, kommende nasjonale veilederen for behandling av alvorlig astma, som Legemiddelverket er informert om gjennom norske klinikere som vi har vært i kontakt med i forbindelse med denne hurtig metodevurderingen. Videre er det i de nylig publiserte retningslinjene fra ERS/ATS anbefalt at dupilumab vil brukes som tilleggshandling hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma, samt hos pasienter med alvorlig kortikosteroid-avhengig astma uavhengig av eosinofilnivå (en såkalt «conditional recommendation») (12). Legemiddelverket mener derfor at det i all hovedsak vil være anti-IL-5-behandling som foretrekkes dersom dupilumab blir innført.

Legemiddelverket har derfor regnet på ulike scenarier. Dersom det blir omtrent 500 pasienter så vil salget med maks-AUP være omtrent 90 millioner NOK i år fem. Tilsvarende tall for 1 000 og 2 000 pasienter vil være på hhv. 180 og 361 millioner NOK. Alle resultatene vil bli prosentvis lavere tilsvarende eventuell nedgang i legemiddelprisen, og ved f.eks. 1 000 pasienter og 40 % prisnedgang vil budsjettvirkningene være 108 millioner NOK i år fem.

Det er, som vist i kostnadsminimeringsanalysen, forskjeller i administrasjonskostnadene mellom dupilumab og mepolizumab, som vil påvirke en utvidet budsjettberegning (se kapittel 4). Disse er ikke inkludert i beregningene over. I tillegg er det ikke trukket fra kostnader til SoC, og det er heller ikke lagt til forskjeller i estimater for andre kostnader eller innsparinger for spesialisthelsetjenesten eller for helsesektoren for øvrig i budsjettberegningene.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Dupixent (dupilumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 90-361 millioner NOK (maks-AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret for hhv. laveste og høyeste anslag på antall pasienter. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Sanofi har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner dupilumab (Dupixent) med mepolizumab (Nucala) som tillegg til annen vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma med type 2-inflammasjon. Det antas at effekt og sikkerhet/bivirkninger for dupilumab er minst like god som komparator (mepolizumab), slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan legges til grunn.

Dupilumab har i kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn placebo på f.eks. reduksjon i astma-eksaserbasjoner og bruk av orale kortikosteroider hos pasienter med alvorlig astma med type 2-inflammasjon. Dokumentasjonen i de innleverte indirekte sammenlikningene anses som tilstrekkelig og hensiktsmessig som grunnlag for å anta sammenliknbar effekt og sikkerhet mellom de to legemidlene dupilumab og mepolizumab for aktuell pasientpopulasjon. Legemiddelverket mener derfor det er akseptabelt med en kostnadsminimeringsanalyse i dette tilfellet.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er legemiddelkostnadene for behandling med dupilumab sammenliknet med legemiddelkostnadene for behandling med mepolizumab. Dupilumab er ifølge kostnadssammenlikningen som er gjort i denne analysen noe dyrere enn mepolizumab. Det skyldes at legemiddelkostnaden per måned er dyrere for dupilumab enn for mepolizumab. Dersom man også inkluderer tilleggskostnader som administrasjonskostnader, pasienttransport og tidsbruk for pasient som følge av at pasientene må til sykehus/spesialist for å få administrert legemidlene, vil kostnadsforskjellen mellom dupilumab og mepolizumab bli enda større. Dette skyldes at dupilumab administreres én gang hver 14. dag, mens mepolizumab administreres én gang hver måned.

Legemiddelverket har i denne hurtig metodevurderingen ikke gjort beregninger på om behandlingen med dupilumab er kostnadseffektiv. Legemiddelverket mener imidlertid at det gjennom innlevert dokumentasjon er sannsynliggjort at dupilumab ikke er mindre effektiv enn komparatoren mepolizumab, som inngår i klassen anti-IL-5-behandlinger i dagens LIS-anbudsordning for legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916), sammen med benralizumab og reslizumab. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandlingen med dupilumab kan rettferdiggjøre at dette kan ha høyere pris enn andre behandlinger som inngår i LIS-anbudet for legemidler mot alvorlig astma.

Budsjettet som er beregnet er usikkert og spenner fra 90 til over 360 millioner NOK i år fem med legemiddelpriser oppgitt i maks AUP inkludert mva. Dette skyldes hovedsakelig usikkerhet i estimert pasientantall. Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får behandling med dupilumab, endringer i deres helsetilstand, og framtidige LIS-priser. Det er viktig å merke seg at budsjettberegningene tar utgangspunkt i et scenario der anti-IL-5-behandling vil fortrenkes dersom dupilumab blir innført (tar hele markedet), og de budsjettmessige konsekvensene som da kan forventes, gitt dagens legemiddelpris (maks AUP inkl. mva.).

Statens legemiddelverk, 24-10-2019

Camilla Hjelm
Fung. enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - Mepolizumab (Nucala) som tilleggshandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne - Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2018.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Dupixent (dupilumab). 2019.
3. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2019.
4. Helse og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi for forebygging og behandling av astma- og allergisykdommer 2008-2012. 2008.
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Cinqaero (reslizumab) til behandling av alvorlig eosinofil astma hos voksne - Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2017.
6. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - Benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma - Vurdering av innsendt dokumentasjon. . 2018.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Nucala (mepolizumab) 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_no.pdf].
8. European Medicines Agency. Dupixent (dupilumab): CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation 2019.
9. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44.
10. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:2486-96.
11. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:2475-85.
12. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *European Respiratory Journal*; in press. 2019.
13. Sykehusinnkjøp - avdelig legemidler (LIS). Legemidler mot alvorlig eosinofil astma (LIS-1916) - Perioden 01.04.2019 - 31.03.2020 2019 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Legemidler%20mot%20alvorlig%20eosinofil%20astma%202019.pdf>].