



# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019\_068

Dupilumab som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) der behandling med intranasale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll

Vurdering av innsendt dokumentasjon

26.08.2022

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Vurdering av Dupixent

### Hva er Dupixent?

Dupixent er et legemiddel som kan redusere plagene ved alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper.

Dupixent gis som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), og skal tas i tillegg til kortisonspray i nesen.

### Hvor alvorlig er sykdommen?

Kronisk bihulebetennelse med nesepolypper gir plagsomme symptomer som stadig tett og rennende nese, smerter i ansiktet og tap av luktesans.

Nesepolypper er utvekster av slimhinnen i nesen eller bihulene som kan henge som små poser og i noen tilfeller blokkere bihulene. Tilstanden kan gi betydelig redusert livskvalitet.

### Hvem kan få behandling med Dupixent?

Voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse og polypper i nesen, som ikke har fått god nok sykdomskontroll med dagens standardbehandling med medisiner og/eller kirurgi, kan få behandling med Dupixent. Norske kliniske eksperter har kommet med kriterier for start og stopp av behandling med Dupixent. Det er trolig rundt 250 pasienter i året som kan få behandling med Dupixent.

### Hvilken nytte har Dupixent?

Pasienter med kronisk bihulebetennelse med nesepolypper har langvarig betennelse i neseslimhinnen og bihulene, og i tillegg polypper i nesehulrommene. Dupixent kan dempe denne betennelsen og dermed bedre symptomene ved å blokkere virkningen av proteiner kalt interleukin 4 og interleukin 13. Dagens behandling er nesepolypper med kortison, tablettkur med kortison ved store plager og kirurgisk fjerning av nesepolypper. Dupixent er til pasienter som ikke har fått god nok effekt av dagens behandling.

### Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Dupixent ved kronisk bihulebetennelse med nesepolypper er undersøkt i to kliniske studier. De fleste pasientene i disse studiene hadde fått behandling tidligere med kirurgi eller kortisonkurer, men hadde fortsatt store plager. I studiene ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Dupixent eller med placebo (juksemedisin), med samtidig bruk av kortisonnesepolypper. Etter 24 uker så man at gruppen som fikk Dupixent hadde mindre plager med nesetetthet og at størrelsen på nesepolyppene var mindre enn i gruppen som fikk juksemedisin. Når pasientene sluttet med Dupixent ble plagene etter hvert verre igjen.

Legemiddelfirmaet Sanofi-Aventis har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Dupixent påvirker sykdommen og livskvaliteten til pasienter med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

### Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Studiene viser at Dupixent har effekt på alle de viktigste symptomene ved alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper i det tidsrommet som er studert, altså minst 52 uker.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er bihulebetennelse? Du kan lese om bihulebetennelse på [helsenorge.no](https://helsenorge.no) [[link til helsenorge.no](#)]

Den største svakheten med dokumentasjonen er at en del av pasientene i studiene, og dermed i analysen, har mindre alvorlig sykdom enn de pasientene som er aktuelle for behandling med Dupixent i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har fått hjelp fra en gruppe norske kliniske eksperter på dette fagfeltet. Klinikerne har kommet med kriterier for start og stopp av behandling med Dupixent. Kriteriene er gjengitt i kapittel 1.4.4. Disse kriteriene vil bidra til at det er pasienter med alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av behandlingen som kan få Dupixent. Legemiddelverket mener at norske pasienter som oppfyller de foreslåtte kriteriene, trolig vil ha en lignende (eller bedre) effekt av behandling med Dupixent enn studiepasientene. Dokumentasjonen gjør det imidlertid ikke mulig til å vurdere hvor stor behandlingseffekten hos disse pasientene egentlig vil være.

### **Hva koster Dupixent?**

Sanofi-Aventis har satt prisen på Dupixent slik at det koster om lag 13 000 kroner (maksimalpris uten mva.) for en måneds behandling med Dupixent. I tillegg kommer kostnader knyttet til oppfølging hos spesialist og for kortisonspray som skal brukes ved siden av. Dupixent kan føre til mindre behov for kirurgisk fjerning av polypper, og kostnader for kirurgi vil da trolig kunne bli lavere for pasienter som får Dupixent.

### **Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?**

Dokumentasjonen fra de kliniske studiene tyder på at pasienter som behandles med Dupixent får færre plager og bedre livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men vi vet lite om effekten over lang tid. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Legemiddelprisen per pasient er om lag 13 000 kroner per måned (maksimalpris uten mva.). Det tilsvarer rundt 165 000 kroner hvert år. Dupixent er til langtidsbehandling, så lenge man har god effekt av behandlingen. For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Dupixent og kostnad og effekt av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»<sup>1</sup> ved behandling med Dupixent sammenlignet med den behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom (eller ett år med perfekt livskvalitet). Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. En person med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper vil kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom, og selv om denne sykdommen ikke er dødelig, vil man derfor få færre «gode leveår» enn en helt frisk person.

Legemiddelverket har ikke kunnet beregne en kostnad for et «godt leveår» ved behandling med Dupixent fordi det mangler data på hvor stor behandlingseffekten vil være for norske pasienter som oppfyller start- og stoppkriteriene. Legemiddelverket har likevel utforsket hva kostnaden for et «et godt leveår» kan være ved ulike antagelser (se kapittel 4.3.2).

---

<sup>1</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

**Hvem avgjør om Dupixent skal tas i bruk?**

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

## Oppsummering

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Dupixent (dupilumab). Den bestilte metodevurderingen ([ID2019\\_068](#)) omfatter en indikasjonsutvidelse for Dupixent (dupilumab) som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP (kronisk rhinosinusitt med nasal polypose) der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. I Bestillerforum RHF 17.06.2019 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av dupilumab med en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi-Aventis. Innsendt dokumentasjon består av en CUA som sammenligner dupilumab i kombinasjon med beste standard støttebehandling (BSC) med BSC alene. Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert Sanofi-Aventis sin base caseanalyse inngående. Grunnen til dette er at pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbart til norsk klinisk praksis, noe som gjør at modellresultatet (IKER) ikke nødvendigvis kan overføres til klinisk praksis.

### Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP)

Kronisk rhinosinusitt, også kjent som kronisk bihulebetennelse, kjennetegnes av vedvarende inflammasjon i bihulene med en varighet på over 3 måneder, og ledsages ofte av symptomer som tett nese, sekret, smerter og ubehag i ansiktet, samt reduksjon/tap av luktesans. Tilstanden inneles ofte i kronisk bihulebetennelse med og uten nesepolypper. Nesepolypper er en godartet utvekst av slimhinnen i nesen som kan henge som små poser ned fra slimhinneveggen, og i noen tilfeller blokkere bihulene.

### Pasientgrunnlag i Norge

Kronisk bihulebetennelse oppgis å ha en prevalens på rundt 8 % i Norden hvorav kronisk bihulebetennelse med nesepolypper utgjør om lag 20-33 % av tilfellene. Dupilumab er indisert til behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med intranasale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. Tilbakemeldinger som Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter tyder på at det er en gråson mellom pasienter som ikke trenger dupilumab (men som faller innenfor indikasjonsordlyden), og de som burde få tilbudet. Pasientgruppen som er i gråsonen og som ikke nødvendigvis har behov for dupilumab, vil med riktig bruk av andre legemidler og adekvat kirurgi alene kunne nå behandlingsmålet. Et utvalg av norske kliniske eksperter på dette fagfeltet har kommet med start- og stoppkriterier, som er mer presise enn indikasjonsordlyden, og som vil kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av behandlingen. Kriteriene er gjengitt i kapittel 1.4.4. Det kan være omtrent 250 norske pasienter årlig som er aktuelle for behandling med dupilumab etter disse kriteriene, men antallet er svært usikkert.

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I litteraturen er CRSwNP beskrevet som en alvorlig tilstand. Spesielt de mer alvorlige tilfellene er assosiert med betydelig sykkelighet og redusert livskvalitet. Sanofi-Aventis' beregning av alvorlighetsgrad med dagens behandling, ved bruk av innsendt modell, tilsier et APT på ca. 8 QALYs. Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men mener at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis,

identifisert gjennom de foreslåtte startkriterieriene, er pasienter med sykdom av høyere alvorlighet enn de som var inkludert i de kliniske studiene.

### **Behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper i norsk klinisk praksis**

Den primære behandlingen er medikamentell, og den er i første rekke rettet mot årsaken til betennelsen, for eksempel sanering av bihuler eller antiallergisk behandling. Ved milde til moderate plager er det vanlig med langvarig behandling med kortikosteroider for lokal, nasal administrasjon. Ved uttalte polyppplager og dersom primærbehandlingen ikke er tilstrekkelig, kan behandlingen noen ganger bli supplert med kortere kurser med systemisk kortikosteroidbehandling (f.eks. prednisolon). Behandlingen etterfølges av lokal steroidbehandling med nesepolypper som beskrevet over. Ved manglende effekt av den medikamentelle behandlingen, kan det bli nødvendig å fjerne polyppene kirurgisk.

### **Effektdokumentasjon**

De to pivotale studiene Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) vurderte ved innvilgelse av markedsføringstillatelsen (MT) var SINUS-24 og SINUS-52. Disse studiene var randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, multisenter, placebokontrollerte studier med totalt 724 pasienter i alderen 18 år og eldre. Pasienter med moderat og alvorlig CRSwNP med tidligere utført sinonasal kirurgi eller behandling med, eller som ikke kunne motta, systemiske kortikosteroider de siste 2 årene, ble inkludert. Hovedmålet med studiene var å vurdere effekt og sikkerhet av dupilumab i kombinasjon med bakgrunnsbehandling med mometasonfuroat nesepolypper (MFNS) sammenlignet med placebo i kombinasjon med MFNS. Statistisk signifikant og betydningsfull klinisk effekt av dupilumab sammenlignet med placebo ble observert i SINUS-24 med hensyn til forbedring i bilateral endoskopisk nasal polypp (NPS)-skår i uke 24. Etter avsluttet behandling med dupilumab, ble behandlingseffekten redusert med tiden. Lignende resultater ble også sett i SINUS-52 i både uke 24 og uke 52 med en økende forbedring over tid. I begge studiene ble det også observert signifikante forbedringer i nesetetthet-skår (NC). Dupilumab forbedret også luktesans, reduserte behovet for systemiske kortikosteroider og kirurgi sammenlignet med placebo, og førte til forbedringer i livskvalitet sammenlignet med placebo.

### **Sikkerhet**

De vanligste bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet (inkluderer erytem, ødem, pruritus, smerter og hevelse), konjunktivitt, artralgi, oral herpes og eosinofili. Sjeldne tilfeller av serumsykdom, serumsykdomlignende reaksjoner, anafylaktisk reaksjon, og ulcerøs keratitt har blitt rapportert.

### **Kostnadseffektivitet**

Ettersom pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbar til norsk klinisk praksis og ikke er i tråd med målpopulasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab har Legemiddelverket ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen. Som et resultat har Legemiddelverket ikke beregnet en egen base caseanalyse. Mangelen på samsvar mellom klinisk praksis og studiepopulasjonen gjør også at Sanofi-Aventis' modellresultatet (IKER) ikke nødvendigvis kan overføres til norsk klinisk praksis og følgelig ikke representerer forholdet mellom kostnad og nytte for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har likevel brukt innsendt analyse til å gjøre flere scenarioanalyser for å utforske hvordan ulike forutsetninger påvirker kostnadseffektiviteten. Scenarioanalysene er gjengitt i kapittel 4.3.2.

### **Budsjettkonsekvenser**

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det har blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Dupixent (dupilumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 52 millioner NOK maksimalpris (AUP) inkludert mva. i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverket anser størrelsen på populasjonen som vil være aktuell for dupilumab som svært usikker som igjen fører til usikkerhet vedrørende budsjettkonsekvenser.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Ettersom pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbar til norsk klinisk praksis og ikke er i tråd med målpopulasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab har Legemiddelverket ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen. Som et resultat har Legemiddelverket ikke beregnet en egen base caseanalyse.

Pasienter som oppfyller de anbefalte startkriteriene og har størst behov for behandling med dupilumab, vil trolig ha mer alvorlig sykdom enn majoriteten av pasientene i de kliniske studiene, og utgjør en subgruppe av SINUS-studiepopulasjonen. Det er ikke mulig å hente ut data for akkurat disse pasientene. Legemiddelverket vurderer imidlertid ettersom studieresultatene var konsistente på tvers av forskjellige pasientkarakteristika at det kan forventes at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil ha en lignende effekt av behandlingen med dupilumab som pasienter i SINUS-studiene. Det er også mulig at aktuell pasientpopulasjon i Norge vil ha bedre effekt (enda mer nytte) av behandling med dupilumab sammenlignet med hele studiepopulasjonen, basert på effektdata fra subgruppeanalyser. Subgruppeanalyser tyder på at pasienter med alvorlig CRSwNP og som har komorbid astma og/eller NSAID-ERD, og de som er blitt tidligere operert, kan ha større nytte av behandling med dupilumab, i form av mindre nesetetthet, sammenlignet med pasienter uten disse tilleggstilstandene eller som ikke tidligere har fått kirurgisk fjerning av nesepolyppene. De anbefalte startkriteriene gjør at flertallet av aktuelle norske pasienter antas å falle innenfor en eller flere av disse subgruppene (tidligere kirurgi, komorbid astma, NSAID-ERD). Størrelsen på behandlingseffekten i aktuell norsk pasientpopulasjon, som oppfyller de foreslåtte startkriteriene, kan imidlertid ikke kvantifiseres på bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon.



# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>VURDERING AV DUPIXENT</b> .....	<b>3</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>6</b>
<b>INNHALDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>9</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>11</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>13</b>
<b>1. BAKGRUNN</b> .....	<b>15</b>
1.1. Problemstilling .....	15
1.2. Kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) .....	15
1.2.1. Pasientgrunnlag.....	16
1.3. Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	17
1.4. Behandling av alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) .....	18
1.4.1. Behandling med dupilumab .....	18
1.4.2. Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	19
1.4.3. Plassering av dupilumab i behandlingstilbudet .....	20
1.4.4. Kriterier (retningslinjer) for initiering og seponering av behandling med dupilumab ved CRSwNP .....	21
1.4.5. Komparator .....	22
<b>2. DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>23</b>
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	23
2.1.1 SINUS-24 og SINUS-52 .....	24
<b>3. PICO</b> .....	<b>27</b>
3.1. Pasientpopulasjon .....	27
3.2. Intervensjon .....	31
3.3. Komparator .....	33
3.4. Utfallsmål .....	33
3.4.1 Effekt.....	33

3.4.2. Bivirkninger .....	41
3.4.3 Helsenytte/helsetap .....	42
<b>4. ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>43</b>
4.1. Modell, metode og forutsetninger .....	43
4.2. Kostnader (input data) .....	45
4.3. Resultater .....	46
4.3.2. Scenarioanalyser .....	46
<b>5. BUDSJETTKONSEKVENSER .....</b>	<b>50</b>
<b>6. OPPSUMMERING OG DISKUSJON .....</b>	<b>51</b>
<b>REFERANSER .....</b>	<b>54</b>
<b>APPENDIKS 1 BUDSJETTBREGNINGER .....</b>	<b>57</b>
A.1 Budsjettkonsekvenser .....	57
Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling .....	57
Estimat av legemiddelkostnad per pasient .....	58
Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten .....	59
<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....</b>	<b>60</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	ID2019_068: <i>Dupilumab som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Sanofi-Aventis
<b>Preparat:</b>	Dupixent
<b>Virkestoff:</b>	Dupilumab
<b>Indikasjon:</b>	<i>Kronisk rhinosinussitt med nasal polypose (CRSwNP): Tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll</i>
<b>ATC-nr:</b>	D11AH05
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-10-2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14-05-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-03-2021 (saksbehandlingen startet ikke før 06-05-2021)
Klinikere kontaktet for første gang	06-09-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	06-05-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	03-12-2021, 20-06-2022

Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	09-03-2022, 05-08-2022
Rapport ferdigstilt:	26-08-2022
Saksbehandlingstid:	446 dager hvorav 142 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma og kliniske eksperter (bl.a. utarbeidelse av start- og stoppkriterier). Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 304 dager.
Saksutredere:	Maria Lexberg David Mwaura Kristie van Lieshout Angeliki Louiza Politi
Kliniske eksperter:	Eirik Mathisen Sinan Ahmed D. Dheyauldeen Hilde Haave Jörg Törpel Wenche Moe Thorstensen
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet 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-6	Astmakontrollspørreskjema
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	Beste standard støttebehandling
CUA	Kostnad-per-QALY-analyse
CRSwNP	Kronisk rhinosinussitt (bihulebetennelse) med nesepolypper
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EPAR	European public assessment report
EPOS2020	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020
EQ-VAS	EuroQol visuell analog skala
FEV <sub>1</sub>	Forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LMK sinus CT skår	Lund-Mackay sinus CT skår
MFNS	Mometasonfuroat nes spray
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NC	Nesetetthet-skår
NERD	NSAIDs-exacerbated respiratory disease
NPS	Nasal polypp-skår

NSAID-ERD	Komorbid astma/ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel- forverret respiratorisk sykdom
QALY	Kvalitetsjustert leveår
Q2w	Annenhver uke
Q4w	Hver fjerde uke
RHR	Regionale helseforetak
RWE	Real World Evidence
Sc	Subkutan
SCS	Systemiske kortikosteroider
SNOT-22	Sinonasal utfallstest 22
TSS	Total symptomskår
UPSIT	Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest
VAS	Visuell analog skala

# 1. Bakgrunn

## 1.1. Problemstilling

Dupilumab fikk markedsføringstillatelse (MT) 24.10.2019 for indikasjonsutvidelsen som tilleggshandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. I Bestillerforum RHF av 17.06.2019 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av dupilumab med en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) (se bestilling ID2019\_068). Bestillingsordlyden ble oppdatert den 20.08.2021 i henhold til godkjent indikasjonsordlyd. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi-Aventis som består av en CUA der dupilumab i kombinasjon med beste standard støttebehandling (BSC) sammenlignes med BSC alene.

Pasientpopulasjonen med alvorlig CRSwNP er heterogen og inkluderer pasienter med mer eller mindre alvorlig sykdom. Tilbakemeldinger som Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter tyder på at det er en stor gråsoner mellom pasienter som ikke trenger dupilumab (men som faller innenfor indikasjonsordlyden), og de som burde få tilbudet. Pasientgruppen som er i gråsonen og som ikke nødvendigvis har behov for dupilumab, vil med riktig bruk av andre legemidler og adekvat kirurgi alene kunne nå behandlingsmålet. Start- og stoppkriterier vil kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med mer alvorlig sykdom og som forventes å være de mest behandlingstrengende. Et utvalg av norske kliniske eksperter på dette fagfeltet, som representerer ulike helseforetak i ulike regioner, har kommet med kriterier (retningslinjer) for initiering og seponering av behandling med dupilumab ved CRSwNP, se kapittel 1.4.4.

## 1.2. Kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP)

Kronisk rhinosinitt, også kjent som kronisk bihulebetennelse, kjennetegnes av vedvarende inflammasjon i bihulene med en varighet på over 3 måneder på tross av behandling, og ledsages ofte av symptomer som tett nese, sekret, smerter og ubehag i ansiktet, samt reduksjon/tap av luktesans (1-3). De vanligste årsakene til kronisk bihulebetennelse er hovne slimhinner (grunnet infeksjon i øvre luftveier), allergi, mekanisk avstengning av nesepassasjen (medfødt eller oppstått skjevhet), polypper eller betennelse i en tann, som kan føre til gjennombrudd av betennelse til bihulene. Kronisk bihulebetennelse forekommer hyppigere hos personer med astma, og røyking, inklusive passiv røyking, er blant faktorene som øker risikoen for både akutt og kronisk bihulebetennelse (4, 5). Tilstanden inndeles ofte i kronisk bihulebetennelse med og uten nesepolypper. Nesepolypper er en godartet utvekst av slimhinnen i nesens som kan henge som små poser ned fra slimhinneveggen, og i noen tilfeller blokkere bihulene (5). Kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) er en mer alvorlig tilstand enn kronisk bihulebetennelse uten nesepolypper.

CRSwNP er en heterogen tilstand med forskjellige endotyper. Hos flertallet av hvite pasienter med CRSwNP i vestlige land er denne tilstanden karakterisert ved type 2 inflammasjon der særlig cytokinene av interleukin-4, interleukin-5 og interleukin-13 er sentrale (6). Type 2 inflammasjon er en spesifikk type immunreaksjon som er karakterisert ved høye nivåer av immunglobulin E (IgE) og eosinofile hvite blodceller (7). Noen ganger kan immunreaksjonen ved type 2 inflammasjon skyte over målet og bli dårlig

regulert. Det innebærer at for mange T-celler blir aktiverte, og de kan bli aktiverte for lenge, noe som kan forårsake langvarige endringer i immunreaksjonen, som i sin tur kan føre til kraftig inflammasjon. Sykdommer som kan skyldes type 2 inflammasjon er blant annet allergiske sykdommer som atopisk eksem, astma og CRSwNP (7).

Pasienter med CRSwNP har ofte andre type 2 inflammasjon tilleggssykdommer (komorbiditet) som astma og NERD (NSAIDs-exacerbated respiratory disease). NSAID er en forkortelse for «nonsteroidal anti-inflammatory drugs», på norsk: ikke-steroide antiinflammatoriske midler. NSAIDs kan utløse flere typer hypersensitivetsreaksjoner. Hos pasienter med astma kan NSAIDs utløse en pseudoallergisk reaksjon som ikke er immunologisk betinget, kalt NSAIDs hypersensitivitet. NSAIDs hypersensitivitet, astma og kronisk rhinosinitt utgjør «NSAIDs-exacerbated respiratory disease» (NERD) (8). Det er blitt estimert at opptil 65 % av pasientene med CRSwNP har astma og opptil 16 % av pasientene med CRSwNP har NERD (9-11). Pasienter med CRSwNP og andre tilleggssykdommer har mer alvorlig sykdom, opplever oftere tilbakefall av tilstanden etter operasjon, har dårlig astmakontroll og bruker systemisk kortikosteroidbehandling hyppigere (12).

### **1.2.1. Pasientgrunnlag**

Kronisk bihulebetennelse er hyppigst blant yngre og middelaldrende voksne, men tilstanden kan også forekomme hos barn (5). Kronisk bihulebetennelse oppgis å ha en prevalens på rundt 8 % i Norden, hvorav kronisk bihulebetennelse med nesepolypper utgjør om lag 20-33 % av tilfellene (1). Basert på disse tallene vil det være mellom 86 000 og 142 000 norske pasienter med CRSwNP. Det er svært usikkert hvor mange av disse pasienter som vil ha alvorlig CRSwNP og utilstrekkelig sykdomskontroll med dagens behandling.

Sanofi-Aventis estimerer at det er omtrent 2 200 norske pasienter som har alvorlig CRSwNP der behandling ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. Sanofi-Aventis henviser til en upublisert studie fra Finland. I denne «Real World Evidence» (RWE)-studien fra Helsingfors universitetssykehus er det samlet inn data fra 5 080 pasienter med CRSwNP. Gjennomsnittsalder for pasientpopulasjonen var 48 år og gjennomsnittlig varighet av alvorlig sykdom var 5 år. Av disse 5 080 pasientene trengte omtrent 2,7 % gjentatt kirurgi, og pasienter med alvorlig ukontrollert CRSwNP hadde cirka 7,7 konsultasjoner på sykehuset ved avdeling for øre-nese-hals i løpet av et år. En kliniker kontaktet av Sanofi-Aventis har gitt tilbakemelding på at disse tilsvarer pasienter som ville få dupilumab i Norge og at et kjennetegn ved disse ville være at de har hatt minst to kirurgiske inngrep. Ifølge denne kliniker vil det være om lag 100 pasienter med denne indikasjonen i år 5. Antall pasienter med alvorlig ukontrollert CRSwNP som antas å være kandidater for dupilumab i Norge i år 5 anslår Sanofi-Aventis å være 25.

Legemiddelverket anser størrelsen på populasjonen som vil være aktuell for å bruke dupilumab som svært usikker og at denne kan være betydelig større enn det Sanofi-Aventis anslår. De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har konsultert, anslår 250 norske pasienter årlig. Dette er pasienter med CRSwNP som vil ha størst behov og være aktuelle for behandling med dupilumab etter kriteriene utarbeidet av de samme kliniske ekspertene, som beskrevet i kapittel 1.4.4. De kliniske ekspertene påpeker at det er svært vanskelig å anslå hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for dupilumab, og at antallet på 250 pasienter per år i beste fall er «kvalifisert gjetning». I mangel på kilder for et sikrere estimat, har



Legemiddelverket tatt utgangspunkt i 250 norske pasienter årlig i beregning av budsjettkonsekvenser. Det bør tas hensyn til at et usikkert pasientestimat fører til usikkerhet i budsjettberegninger.

### 1.3. Alvorlighetsgrad og prognosetap

I litteraturen beskrives CRSwNP som en alvorlig tilstand. CRSwNP medfører ofte symptomer som tett nese, sekret, smerter og ubehag i ansiktet, samt reduksjon/tap av luktesans, og kan også medføre søvnforstyrrelser eller fatigue. Spesielt de mer alvorlige tilfellene er assosiert med betydelig sykkelighet og redusert livskvalitet (13). En europeisk kohortstudie som inkluderte 445 voksne pasienter med CRSwNP konkluderte med at CRSwNP-pasienter har en signifikant lavere helse relatert livskvalitet (HRQoL) sammenlignet med den generelle befolkning, og at forskjellen i livskvalitet er størst hos pasienter med mer alvorlig sykdom, komorbiditet eller refraktær sykdom. Klinikerinnspill til Nye metoder viser også til de pasientene som ikke får god nok sykdomskontroll med dagens behandling og som ofte opereres flere ganger (14). Der beskrives det også at risikoen for komplikasjoner er større etter mange inngrep.

Nytte- og kostnadskriteriene 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. Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med alvorlig CRSwNP. Metoden tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. I innsendt dokumentasjon har Sanofi-Aventis beregnet APT som vist i tabellen under.

Tabell 1 Beregnet alvorlighetsgrad (estimert av Sanofi-Aventis).

Firmaets beregning av alvorlighetsgrad		
Alder	A	45,0
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskonterert)	QALY <sub>SA</sub>	31,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskonterert) (prognose)	P <sub>a</sub>	23,0
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>8,3</b>

Sanofi-Aventis' beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et APT på ca. 8 QALYs, basert på en gjennomsnittsalder på 45 år ved behandlingsstart. Alderen er ifølge Sanofi-Aventis basert på klinikerinnspill. I de kliniske studiene som ligger til grunn for MT var gjennomsnittsalderen ved baseline på 51,39 år.

Litteraturen tyder på at forekomsten av CRSwNP øker med alderen, og at gjennomsnittsalderen på tvers av alle etniske grupper er på 42 år ved sykdomsdebut (13). Aldersgruppen 50-60 år virker til å ha høyest prevalens, basert på et raskt, ikke systematisk søk i litteraturen (15-18). Norske kliniske eksperter som

Legemiddelverket har vært i kontakt med tror gjennomsnittsalderen til aktuell pasientpopulasjon i Norge er lavere enn 50 år. De beskriver at de har hatt pasienter i 20-årene som enten har fått behandling med dupilumab eller burde ha fått det.

Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert Sanofi-Aventis sin helseøkonomiske analyse inngående (se kapittel 4), og har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Vi vil påpeke at Sanofi-Aventis har basert prognosen ( $P_a$  i tabellen over) på helsetilstanden «ukontrollert sykdom» alene, og ikke på alle helsetilstander i modellen. Hvis Legemiddelverket hadde utført egne beregninger av alvorlighetsgrad, hadde prognosen ( $P_a$ ) blitt basert på alle helsetilstander i modellen, og ville dermed vært høyere (ca. 25 QALYs i stedet for 23 i Sanofi-Aventis sin base caseanalyse). Beregnet APT ville da blitt lavere.

Legemiddelverket mener likevel at beregnet prognose ( $P_a$  i tabellen over) kan være overestimert (og beregnet APT være underestimert) for aktuell pasientgruppe i norsk klinisk praksis. Den innsendte helseøkonomiske analysen bruker effektdata fra en studiepopulasjon som består av pasienter med forskjellige sykdomsalvorlighetsgrader, og Legemiddelverket vurderer at den også inkluderer pasienter med mindre alvorlig sykdom (som vil ha en bedre prognose enn pasienter med mer alvorlig sykdom). Pasienter som oppfyller de anbefalte kriteriene (se kapittel 1.4.41.4.4 ) er en subgruppe med mer alvorlig sykdom enn alle pasientene som ble inkludert i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen (se kapittel 3.1. for utfyllende informasjon).

Legemiddelverket mener at ved bruk av kriterier som avgrenser til pasienter med høyere alvorlighet i norsk klinisk praksis, vil alvorlighetsgraden av sykdommen for aktuell pasientpopulasjon kunne være høyere enn det som ble beregnet av Sanofi-Aventis.

## 1.4. Behandling av alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP)

### 1.4.1. Behandling med dupilumab

- Indikasjon  
Relevant indikasjon for denne metodevurderingen er: *tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.*

Dupilumab har i tillegg godkjente indikasjoner innen atopisk dermatitt og astma.

- Virkningsmekanisme  
Dupilumab er et monoklonalt antistoff som hemmer de inflammatoriske type 2 cytokinene interleukin-4 (IL-4) og IL-13 ved å binde type II-reseptorer (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). Disse reseptorene spiller en viktig rolle i type 2 inflammasjonssykdommer som CRSwNP.

- Dosering

Anbefalt dose er en innledende dose på 300 mg, etterfulgt av 300 mg gitt hver 2. uke. Dupilumab er til langtidsbehandling. Seponering bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 uker. Enkelte pasienter med en initiell delvis respons kan se en forbedring ved fortsatt behandling utover de 24 ukene.

Dupilumab finnes i ferdigfylt sprøyte/penn og administreres subkutan. Legemidlet kan injiseres av pasienten selv eller administreres av pasientens omsorgsperson dersom helsepersonell mener at dette er hensiktsmessig. Riktig opplæring skal gis til pasienter og/eller omsorgspersoner vedrørende forberedelse og administrering av dupilumab før bruk.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet (inkluderer erytem, ødem, pruritus, smerter og hevelse), konjunktivitt, artralgi, oral herpes og eosinofili. Sjeldne tilfeller av serumsykdom, serumsykdomlignende reaksjoner, anafylaktisk reaksjon, og ulcerøs keratitt har blitt rapportert.

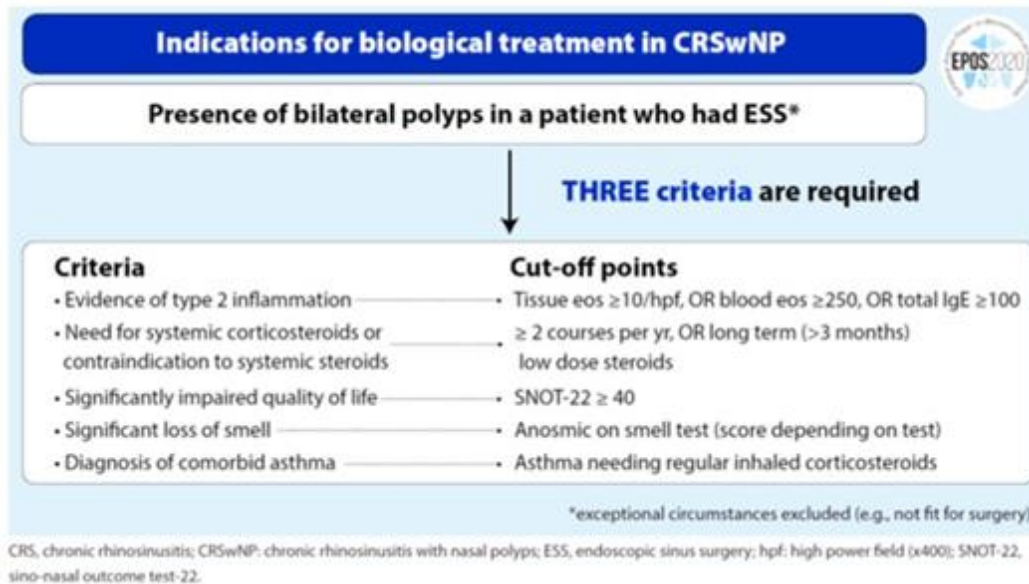
Se preparatomtale for nærmere informasjon (19).

#### **1.4.2. Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Behandlingsmål ved alvorlig CRSwNP er å redusere symptomer, forbedre livskvalitet og redusere størrelsen på, eller eliminere, polyppene. Den primære behandlingen er medikamentell, og den er i første rekke rettet mot årsaken til betennelsen, for eksempel sanering av bihuler eller antiallergisk behandling. Ved milde til moderate plager er det vanlig med langvarig behandling med kortikosteroider for lokal, nasal administrasjon (budesonid, flutikason, mometason eller triamcinolon).

Ved uttalte polyppplager og dersom primærbehandlingen ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll, kan behandlingen noen ganger bli supplert med kortere kurer med systemisk kortikosteroidbehandling (f.eks. prednisolon). Behandlingen etterfølges av lokal steroidbehandling med nesenspray som beskrevet over. Ved manglende effekt av den medikamentelle behandlingen, kan det bli nødvendig å fjerne polyppene kirurgisk (1, 2, 5).

Det foreligger internasjonale kriterier for biologisk behandling av CRSwNP (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 – EPOS2020) (20). Disse vises under i Figur 1.



Figur 1 EPOS2020-kriterier for biologisk behandling av CRSwNP. Kilde: (20).

### 1.4.3. Plassering av dupilumab i behandlingstilbudet

Eksisterende terapier gir ikke alltid tilstrekkelig sykdomskontroll, noe som resulterer i høye tilbakefallsrater av nesepolypper etter operasjon, gjentatte operasjoner med høyere risiko for komplikasjoner samt en generelt dårlig helserelatert livskvalitet. I tillegg kan den eneste systemiske behandlingen, nemlig systemiske kortikosteroider, kun brukes periodisk på grunn av velkjente bivirkninger ved bruk over lang tid. Dupilumab kan være et alternativ til de pasientene der behandling med intranasale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

Tilbakemeldinger som Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter tyder på at det er en stor gråson mellom pasienter som ikke trenger dupilumab (men som faller innenfor indikasjonsordlyden), og de som burde få tilbudet. Pasientgruppen som er i gråsonen og som ikke nødvendigvis har behov for dupilumab, vil med riktig bruk av andre legemidler og adekvat kirurgi alene kunne nå behandlingsmålet.

Start- og stoppkriterier som er mer presise enn indikasjonsordlyden vil kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av dupilumab. Et utvalg av norske kliniske eksperter på dette fagfeltet, som representerer ulike helseforetak i ulike regioner, har kommet med kriterier (retningslinjer) for initiering og seponering av behandling. Kriteriene er gjengitt i kapittel 1.4.4 under.

*Ekspertergruppen understreker viktigheten av at disse retningslinjene må revideres så fort ny kunnskap om behandlingen foreligger, og at kriteriene er utarbeidet med dette forbehold.*

#### **1.4.4. Kriterier (retningslinjer) for initiierung og seponering av behandling med dupilumab ved CRSwNP**

##### **Indikasjon for behandling med dupilumab ved kronisk rhinosinusitt med polyppose**

###### **Kriterier som skal være til stede:**

1. Symptomgivende residiv av nese-bihulepolyppose bilateralt minst 6 måneder etter at optimal bihulekirurgi er utført, ELLER dersom kirurgi er kontraindisert (eksempelvis pga. komorbiditet). Med optimal kirurgi menes at det skal være utført som minstekrav fremre og bakre ethmoidektomi på begge sider
2. Kronisk rhinosinusitt med bilaterale polypper forårsaket av type-2 inflammasjon. Som defineres som følger: uttalt (10/hpf) eosinofili i polyppbiopsi, ELLER blod eosinofili  $> 0,25 (10^9/L)$ , ELLER total IgE  $> 100 (x10E3 IU/L)$ .
3. Utilstrekkelig effekt av lokal og systemisk behandling. Lokal kortikosteroidbehandling skal være optimalisert (nesedråper, nesenspray eller skylling med maksimal dose) OG minst to kurer med systemiske kortikosteroider (høydose) /år ELLER kontinuerlig ( $>3$  mnd.) bruk av systemiske kortikosteroider (lavdose) /år ELLER kontraindikasjon mot systemiske steroider.
4. Indikasjon kan kun stilles av ØNH-spesialist med spesialkompetanse innen bihulekirurgi.

###### **I tillegg skal det være 2 av følgende kriterier:**

1. Forhøyet sino-nasal outcome-22 score (SNOT-22  $\geq 40$ ).
2. Anosmi ved lukttest (screening/identifikasjonstest).
3. Astma med behov for kortikosteroidinhalasjoner.
4. NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD/AERD) bedømt ved provokasjonstest. Ved denne diagnosen blir det en diskusjon mellom kliniker og pasient hvorvidt man velger ASA-desensitisering eller behandling med dupilumab basert på kjennskap til de to alternativenes kjente effekt og bivirkninger.

###### **Ikke indikasjon:**

1. Kronisk rhinosinusitt uten polyppose.
2. Kronisk rhinosinusitt med ensidig polyppose.
3. Central compartment nesepolyppose (allergirelatert rhinosinusitt).
4. Dersom pasienten kun har gjennomgått polyppseksjon eller begrenset bihulekirurgi.
5. Kronisk rhinosinusitt med annen patofysiologi enn type-2-inflammasjon (eksempelvis cystisk fibrose og primær ciliedyskinesi).
6. Ved eosinofili assosiert med soppinfeksjon bør indikasjonen vurderes med lungelege og/eller infeksjonsmedisiner.
7. Ved ukontrollert astma bør indikasjonen vurderes i samråd med lungelege.

###### **Prosedyre:**

- **Dose:**
  - 300 mg subkutan hver 14. dag
  - Første dose gis på sykehus og pasienten observeres i 1-2 timer etter første dose.

- SNOT-22 utfylles ved første dose dato samt blodprøve med total IgE, og diff.telling.
- **Kontroll:**
  - Første kontroll etter 2,5 måneder (dvs. etter 6 doser) med klinisk undersøkelse, nye blodprøver og SNOT-22.
  - Behandling skal avsluttes hvis ingen bedring etter 6 doser (3-månederskontroll)
  - Andre kontroll etter 6 måneder (12 doser) med nye blodprøver og SNOT-22.
  - Hvis god respons etter 12 doser kan man øke doseintervall til 4 uker.
- **Avslutning:**
  - Behandling prøveseponeres etter 2 år. Ved residiv av symptomgivende polypper startes behandlingen opp igjen.

#### **1.4.5. Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er beste standard støttebehandling (BSC) som består av trinnvis behandling med lokale kortikosteroider nasalt, systemiske kortikosteroider og kirurgisk fjerning av nesepolypper når medisinsk behandling ikke er effektiv nok. I henhold til godkjent indikasjon vil dupilumab bli gitt som tillegg til intranasale kortikosteroider.

## 2. Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen er to randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, multisenter, placebokontrollerte studier (SINUS-24 og SINUS-52) som inkluderte voksne pasienter med moderat og alvorlig CRSwNP til tross for tidligere utført sinonasal kirurgi eller behandling med, eller som ikke kunne motta, systemiske kortikosteroider de siste 2 årene. Det er de samme studiene som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til dupilumab for behandling av alvorlig CRSwNP. Sanofi-Aventis har gjennomført systematiske litteratursøk. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendt dokumentasjonspakke.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2 Relevante studier for metodevurderingen.

Studie	SINUS-24 ( <a href="#">NCT02912468</a> )	SINUS-52 ( <a href="#">NCT02898454</a> )
Design	Randomiserte, dobbeltblinde, parallelgruppe, multisenter, placebokontrollerte, fase III studier med stratifisering basert på historikk av tidligere kirurgi (ja/nei) og komorbid astma/NSAID-ERD (ja/nei)	
Populasjon	Pasienter $\geq 18$ år med nesepolypper (bilateral) og moderate/alvorlige symptomer på tett nese/blokkering/obstruksjon til tross for tidligere kirurgisk inngrep for å fjerne nesepolypper/SCS behandling de siste 2 årene / medisinsk kontraindikasjon/intoleranse mot SCS (n = 276)	Pasienter $\geq 18$ år med nesepolypper (bilateral) og moderate/alvorlige symptomer på tett nese/blokkering/obstruksjon til tross for tidligere kirurgisk inngrep for å fjerne nesepolypper/SCS behandling de siste 2 årene / medisinsk kontraindikasjon/intoleranse mot SCS (n = 448)
Intervensjon	Dupilumab 300 mg subkutan (sc) injeksjon q2w i 24 uker i tillegg til bakgrunnsbehandling med intranasal mometason (stabil dose)	1) Dupilumab 300 mg sc injeksjon q2w i 52 uker i tillegg til bakgrunnsbehandling med intranasal mometason (stabil dose) 2) Dupilumab 300 mg sc injeksjon q2w i 24 uker, deretter 300 mg hver fjerde uke (q4w) til uke 52. Bakgrunnsbehandling med intranasal mometason (stabil dose) ble gitt i tillegg
Sammenlikning/ kontrollarmen	Placebo sc injeksjon q2w i 24 uker i tillegg til bakgrunnsbehandling med intranasal mometason (stabil dose)	Placebo sc injeksjon q2w i 52 uker i tillegg til bakgrunnsbehandling med intranasal mometason (stabil dose)
Primære utfallsmål	Endring fra baseline i NPS- og NC-skår	
Sekundære utfallsmål	LMK CT skan; TSS- og SNOT-22 skår; daglig tap av lukt, UPSIT	

SCS - systemiske kortikosteroider, q2w – annenhver uke, LMK - Lund-Mackay, SNOT-22 - sinonasal utfallstest 22, NPS-skår - bilateral endoskopisk nasal polyp-skår, NC-skår - pasientrapportert nesetetthet/obstruksjon-skår, TSS-skår - total symptomskår, UPSIT - Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest

### 2.1.1 SINUS-24 og SINUS-52

Effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen bygger på fase III-studiene SINUS-24 og SINUS-52 hos pasienter over 18 år med alvorlig CRSwNP (21). Begge SINUS-studiene var randomiserte, dobbeltblinde, parallelgruppe, multisenter, placebokontrollerte fase III-studier. Hovedmålet med studiene var å vurdere



effekt og sikkerhet av dupilumab i kombinasjon med bakgrunnsbehandling med mometasonfuroat nesenspray (MFNS) sammenlignet med placebo i kombinasjon med MFNS. Pasienter med moderat og alvorlig CRSwNP med tidligere utført sinonasal kirurgi eller behandling med, eller som ikke kunne motta, systemiske kortikosteroider de siste 2 årene, ble inkludert. Korrigerende behandling med systemiske kortikosteroider eller kirurgi i løpet av studien var tillatt dersom det ble vurdert nødvendig av legen.

I SINUS-24 ble totalt 276 pasienter randomisert til å få enten 300 mg dupilumab (n = 143) eller placebo (n = 133) annenhver uke (q2w) i 24 uker. I SINUS-52 ble 448 pasienter randomisert til å få enten 300 mg dupilumab (N = 150) annenhver uke i 52 uker, 300 mg dupilumab (N = 145) annenhver uke i 24 uker etterfulgt av 300 mg dupilumab hver fjerde uke til uke 52, eller placebo (N = 153). Pasientene ble stratifisert basert på historikk av tidligere kirurgi (ja/nei) og komorbid astma/ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel-forverret respiratorisk sykdom (NSAID-ERD) (ja/nei).

De ko-primære endepunktene var endring fra baseline til uke 24 i bilateral endoskopisk nasal polypp-skår (NPS)<sup>2</sup>, vurdert blindet, og endring fra baseline til uke 24 i pasientrapportert nesetetthet/obstruksjon-skår (NC)<sup>3</sup> (gjennomsnitt over 28 dager). Begge studier inkluderte viktige sekundære endepunkter som: Lund McKay (LMK) sinus CT skan-skår, total symptomskår (TSS), Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest (UPSIT), daglig tap av lukt og sinonasal utfallstest 22 (SNOT-22) (19). SNOT-22 totalt skår måler sykdomsspesifikk livskvalitet (HRQoL).

---

<sup>2</sup> For NPS, blir polyppene på hver side av nesens gradert på en skala fra 0 til 4 (0 = ingen polypper; 1 = små polypper i midtre nesegang som ikke når den nedre grensen til midtre musling; 2 = polypper som når nedre grense av midtre musling; 3 = store polypper som når nedre grense av nedre musling eller polypper mediale til den midtre muslingen; 4 = store polypper som fører til fullstendig obstruksjon av den nedre nesehulen). Total skår er summen av høyre og venstre skår.

<sup>3</sup> Nesetetthet ble rangert daglig av pasientene i en dagbok på en skala fra 0 til 3 (0 = ingen symptomer; 1 = milde symptomer; 2 = moderate symptomer; 3 = alvorlige symptomer).

**Legemiddelverkets vurdering**

SINUS-24 og SINUS-52 studiene, som danner grunnlaget for denne metodevurderingen, er de samme studiene som lå til grunn for innvilgelsen av markedsføringstillatelsen for denne indikasjonen. Studien dokumenterer den kliniske nytten av dupilumab som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling av voksne pasienter med alvorlig CRSwNP sammenlignet med intranasale kortikosteroider alene. Studieresultatene omtales i kapittel 0. Begge studiene var randomiserte og dobbeltblinde, og det er en styrke at dupilumab er sammenlignet direkte med en komparator som er relevant for norsk klinisk praksis. Utfallsmålene anses som relevante og det er videre positivt at det er brukt to primære endepunkter i studiene siden nesepolyppstørrelse alene ikke gir et tilstrekkelig bilde av sykdomsforbedring (13). En stor svakhet med dokumentasjonsgrunnlaget er imidlertid at pasientpopulasjonen i studiene ikke er direkte overførbart til aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. Dette omtales nærmere i kapittel 3.1. I tillegg vil Legemiddelverket påpeke at studienes oppfølgingstid begrenser dokumentasjonen for langtidseffekt- og sikkerhet av dupilumab til en periode på 52 uker.

## 3. PICO<sup>4</sup>

### 3.1. Pasientpopulasjon

#### Norsk klinisk praksis

Dupixent har MT som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med intranasale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. Pasientpopulasjonen med alvorlig CRSwNP er heterogen og inkluderer pasienter med mer eller mindre alvorlig sykdom. Tilbakemeldinger som Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter tyder på at det er en stor gråsoner mellom pasienter som ikke trenger dupilumab (men som faller innenfor indikasjonsordlyden), og de som burde få tilbudet. Pasientgruppen som er i gråsonen og som ikke nødvendigvis har behov for dupilumab, vil med riktig bruk av andre legemidler og adekvat kirurgi alene kunne nå behandlingsmålet. Start- og stoppkriterier vil kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med mer alvorlig sykdom og som forventes å være de mest behandlingstrengende. Se kapittel 1.4.4 for kriterier for initiering og seponering av behandling med dupilumab hos pasienter med CRSwNP, som er utarbeidet av et utvalg av norske kliniske eksperter. Disse kriteriene identifiserer og tydeliggjør hvilke pasienter som de kliniske ekspertene ser på som aktuelle for behandling med dupilumab.

Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med tror gjennomsnittsalderen til aktuell pasientpopulasjon i Norge er lavere enn 50 år. De beskriver at de har hatt pasienter i 20-årene som enten har fått behandling med dupilumab eller burde ha fått det.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

SINUS-24 og SINUS-52 inkluderte pasienter i alderen 18 år og eldre under behandling med intranasale kortikosteroider, og som hadde moderat og alvorlig CRSwNP til tross for tidligere utført sinonasal kirurgi eller behandling med, eller som ikke kunne motta, systemiske kortikosteroider de siste 2 årene. Baseline pasientkarakteristika i disse studiene er presentert i tabellen under.

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3 Pasientkarakteristika i SINUS-24 og SINUS-52 ved baseline. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Parameter	SINUS-24 (n = 276)	SINUS-52 (n = 448)
Gjennomsnittlig alder (år) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% menn	57,2	62,3
Gjennomsnittlig varighet av CRSwNP (år)(SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pasienter med $\geq 1$ tidligere kirurgi (%)	71,7	58,3
Pasienter med systemisk kortikosteroidbruk i de 2 foregående årene (%)	64,9	80,1
Gjennomsnittlig bilateral endoskopisk NPS <sup>a</sup> (SD), spekter 0-8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Gjennomsnittlig nesetetthet (NC) skår <sup>a</sup> (SD) spekter 0-3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Gjennomsnittlig LMK sinus CT total skår <sup>a</sup> (SD), spekter 0-24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Gjennomsnittlig lukttest (UPSIT) skår <sup>a</sup> (SD), spekter 0-40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Gjennomsnittlig tap av lukt skår <sup>a</sup> (AM), (SD) spekter 0-3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Gjennomsnittlig SNOT-22 total skår <sup>a</sup> (SD), spekter 0-110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Gjennomsnittlig rhinosinusitt alvorlighetskala <sup>a</sup> (VAS), (SD) 0-10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Gjennomsnittlig eosinofilverdi (celler/mikrol)(SD)	437 (333)	431 (353)
Gjennomsnittlig total IgE IE/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopisk (type 2 inflammatorisk sykdom) sykdom i anamnesen %	75,4 %	82,4 %
Astma (%)	58,3	59,6
Gjennomsnittlig FEV <sub>1</sub> (kuter)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Gjennomsnittlig FEV <sub>1</sub> beregnet prosent (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Gjennomsnittlig ACQ-6-skår <sup>a</sup> (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

<sup>a</sup>Høyere skår indikerer større alvorlighet av sykdommen med unntak av UPSIT hvor høyere skår indikerer lavere alvorlighet av sykdom; SD = standardavvik; AM = morgen; NPS = nasal polyppsår; UPSIT = Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest; SNOT-22 = Sinonasal utfallstest 22; VAS = visuell analog skala; FEV<sub>1</sub> = Forsert eksiratorisk volum på 1 sekund; ACQ-6 = Astmakontrollspørreskjema 6; NSAID-ERD = astma/ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel-forverret respiratorisk sykdom

### Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på hele populasjonen fra SINUS-24 og SINUS-52 (sammenslått populasjon). I modellen er det også mulig å bruke input- og effektdata fra en subgruppe, nemlig pasienter som har hatt  $\geq 2$  kirurgiske inngrep. Sanofi-Aventis' base caseanalyse baseres på hele populasjonen. IKER reduseres når pasientpopulasjonen inkluderer bare pasienter som har hatt  $\geq 2$  kirurgiske inngrep, se kapittel 4.3.2.

### Legemiddelverkets vurdering

Baseline pasientkarakteristika var ganske like i SINUS-studiene. Over halvparten av pasientene i SINUS-24 og nesten to tredjedeler av pasientene SINUS-52 var menn. Gjennomsnittsalder (ved start) i studiene var ca. 51 år, men pasientene ble diagnostisert med CRSwNP da de var rundt 40 år, noe som samsvarer med informasjon i litteraturen for denne sykdommen (13).

De foreslåtte kriteriene for initiering og seponering av behandling med dupilumab hos pasienter med CRSwNP består av 4 startkriterier som alle skal være oppfylt, samt «tilleggs-kriterier» der 2 av 4 kriterier skal være oppfylt, se kapittel 1.4.4. Under følger en beskrivelse av i hvilken grad disse kriteriene er oppfylt for studiepopulasjonen i SINUS-studiene.

Kriterier som skal være til stede:

- 1. Symptomgivende residiv av nese-bihulepolypose bilateralt minst 6 måneder etter at optimal bihulekirurgi er utført, ELLER dersom kirurgi er kontraindisert (eksempelvis pga. komorbiditet). Med optimal kirurgi menes at det skal være utført som minstekrav fremre og bakre ethmoidektomi på begge sider**

Det var ikke alle pasientene i SINUS-studiene som var behandlet med kirurgi tidligere, og det er ikke kjent om dette i hovedsak skyldes kontraindikasjon mot kirurgi. Av pasientene i SINUS-24 hadde 71,7 % hatt minst ett kirurgisk inngrep de siste 2 årene før randomisering; hvorav 45,5 % av disse hadde hatt ett kirurgisk inngrep og 54,5 % to eller flere. I SINUS-52 hadde 57,5 % av pasientene hatt minst ett kirurgisk inngrep de siste 2 årene før randomisering; hvorav ca. 60 % hadde hatt ett kirurgisk inngrep og 36,4 % to eller flere (13). Det er ikke kjent om pasientene i studiene hadde fått kirurgi i henhold til de foreslåtte kriteriene med minstekrav om fremre og bakre ethmoidektomi på begge sider. For majoriteten av studiepasientene var det også mange år siden siste kirurgiske inngrep for fjerning av nesepolypper (13).

- 2. Kronisk rhinosinussitt med bilaterale polypper forårsaket av type-2 inflammasjon. Som defineres som følger: uttalt (10/hpf) eosinofili i polyppbiopsi, ELLER blod eosinofili  $> 0,25 (10^9/L)$ , ELLER total  $> 100 (x10^3 IU/L)$**

Majoriteten av pasientene i SINUS-studiene hadde økt nivå av eosinofiler i blodet ved baseline, noe som indikerer den systemiske type 2-inflammasjonen som er typisk for CRSwNP (13). I SINUS-24 hadde 87,3 % av pasientene blodeosinofiler  $\geq 0,15 10^9/L$  og 59,1 % av pasientene hadde blodeosinofiler  $\geq 0,3 10^9/L$ . I SINUS-52 var det henholdsvis 85 % og 58,6 % (13). Vi har ikke tall for andel pasienter som hadde blodeosinofiler  $> 0,25 10^9/L$ , slik det er anbefalt i kriteriene, men dette vil dermed gjelde mellom ca. 60 % og 80 % av pasientene i studiene.

- 3. Utilstrekkelig effekt av lokal og systemisk behandling. Lokal kortikosteroidbehandling skal være optimalisert (nesedråper, neseppray eller skylling med maksimal dose) OG minst to kurer med systemiske kortikosteroider (høydose) /år ELLER kontinuerlig ( $>3$  mnd.) bruk av systemiske kortikosteroider (lavdose) /år ELLER kontraindikasjon mot systemiske steroider**

Kriteriet 3 er delvis gjort rede for ettersom pasientene i studiene måtte bruke en stabil dose mometasonfuroat neseppray (400  $\mu g$  daglig) i 4 uker før randomisering. Denne doseringen (400  $\mu g$  daglig) er høyeste anbefalte dosering i preparatomtalen, og er anbefalt for pasienter hvor nesepolyppersymptomene ikke er under kontroll med daglig dosering på 200  $\mu g$  (22). Under MT-prosessen påpekte EMA at ca. 20 % av pasientene ikke hadde brukt intranasale kortikosteroider i året før studiestart, noe som kunne indikere at pasientene var underbehandlet. EMA konkluderte imidlertid med at dette ikke kunne ha påvirket sykdomsalvorlighetsgraden ved baseline i stor grad (13).

En stor andel av pasientene i studiene hadde mottatt systemisk behandling med kortikosteroider i de to foregående årene før randomisering; ca. 65 % og 80 % av pasientene i henholdsvis SINUS-24 og SINUS-52. Majoriteten av disse pasientene (ca. 70 %) hadde imidlertid bare hatt én behandlingskur i løpet av disse to årene. Av de som har mottatt systemisk behandling med kortikosteroider i de to foregående årene før randomisering var gjennomsnittlig og median antall dager på behandling på henholdsvis 14 og 10 dager (Q1 : Q3 (kvartilbredden) = 7 : 15 dager) i SINUS-24. I SINUS-52 var gjennomsnittlig og median antall dager på behandling på henholdsvis 45 og 11 dager (Q1 : Q3 = 7 : 24 dager). Det var bare få pasienter som hadde brukt systemiske kortikosteroider i over 3 måneder (13). Kriteriet nummer 3 er dermed ikke oppfylt for en svært stor andel av pasientene i studiene.

I tillegg skal 2 av følgende kriterier oppfylles:

1. **Forhøyet sino-nasal outcome-22 score (SNOT-22  $\geq 40$ )**
2. **Anosmi ved lukttest (screening/identifikasjonstest)**
3. **Astma med behov for kortikosteroidinhalasjoner**
4. **NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD/AERD) bedømt ved provokasjonstest. Ved denne diagnosen blir det en diskusjon mellom kliniker og pasient hvorvidt man velger ASA-desensitisering eller behandling med dupilumab basert på kjennskap til de to alternativenes kjente effekt og bivirkninger**

SNOT-22 (sinonasal utfallstest 22) måler sykdomsspesifikk livskvalitet. Maksimalt mulige poengsum er 110, hvor høyere skår indikerer mer alvorlig sykdom. Gjennomsnittlig SNOT-22 totalskår ved baseline var 49,40 (SD: 20,20) og 51,86 (SD: 20,90) i henholdsvis SINUS-24 og SINUS-52. I den sammenslåtte («pooled») studiepopulasjonen var laveste SNOT-22 totalskår ved baseline 10,0 og 8,0 for henholdsvis placebo og dupilumab. I placebo-armen hadde 25 % av pasientene en SNOT-22 totalskår  $\leq 36,00$  og 25 % av pasientene i dupilumab-armen hadde en SNOT-22 totalskår  $\leq 34,00$ .

Tabell 4 SNOT-22 total skår ved baseline i den sammenslåtte («pooled») studiepopulasjonen. Kilde: (13).

SNOT-22	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	283	429
Mean (SD)	52.27 (21.11)	50.05 (20.33)
Median	51.00	49.00
Q1 : Q3	36.00 : 67.00	34.00 : 64.00
Min : Max	10.0 : 110.0	8.0 : 108.0

Minst 25 % av studiepopulasjonen oppfyller dermed ikke kriteriet om SNOT-22  $\geq 40$ , og har symptomer som ikke er alvorlig nok ifølge de foreslåtte startkriteriene.

Anosmi ble i SINUS-studiene målt med UPSIT (Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest). Maksimalt mulige poengsum er 40, hvor en skår  $\leq 18$  indikerer anosmi. Gjennomsnittlig UPSIT skår ved baseline var 14,56 (SD: 8,48) og 13,61 (SD: 8,02) i henholdsvis SINUS-24 og SINUS-52. Totalt hadde over 75 % av pasientene anosmi ved baseline, se Tabell 5.

Tabell 5 UPSIT skår ved baseline i den sammenslåtte («pooled») studiepopulasjonen. Kilde: (13).

UPSIT	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	283	427
Mean (SD)	14.09 (8.30)	13.90 (8.16)
Median	11.00	11.00
Q1 : Q3	10.00 : 17.00	9.00 : 17.00
Min : Max	0.0 : 38.0	0.0 : 40.0

Astma var en tilleggsdiagnose for 59,1 % av pasientene i SINUS-studiene. Gjennomsnittlig FEV<sub>1</sub> (forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund) og gjennomsnittlig ACQ-6- (astmakontrollspørreskjema) skår indikerer at halvparten av pasientene hadde ukontrollert astma ved baseline (13). De fleste pasienter med astma (90,8 %) brukte astmamedisiner i løpet av året før oppstart med studielegemiddelet, og majoriteten (73,8 %) av disse pasientene brukte både kortikosteroidinhalasjoner og langtidsvirkende bronkodilatorer ved baseline.

NSAID-ERD forekom hos 28,1 % av pasientene i SINUS-studiene.

En sammenligning av pasientkarakteristika i studiene med pasientkarakteristika i aktuell pasientpopulasjon i Norge, tyder på at aktuelle norske pasienter trolig vil ha mer alvorlig sykdom enn «gjennomsnittspasienten» i studiene. Pasienter i studiene som oppfyller de anbefalte startkriteriene og har størst behov for behandling med dupilumab utgjør en subgruppe av hele studiepopulasjonen. Noen pasienter som ble inkludert i studiene, vil med riktig bruk av andre legemidler og adekvat kirurgi alene kunne nå behandlingsmålet ifølge norske kliniske eksperter. Legemiddelverket har vært i kontakt med, og vil dermed ikke ha behov for dupilumab.

Legemiddelverket konkluderer med at pasientpopulasjonen i SINUS-studiene ikke representerer den aktuelle pasientpopulasjonen for dupilumab i norsk klinisk praksis godt nok. Behandlingseffekt og hvordan dette kan påvirkes av pasientkarakteristika beskrives nærmere i kapittel 0.

Ettersom pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er tilstrekkelig overførbar til populasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab, har Legemiddelverket ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen. Vi har imidlertid presentert innsendt modell med resultater og gjort scenarionalyser.

## 3.2. Intervensjon

### Norsk klinisk praksis

I henhold til anbefalingene i preparatomtalen skal dupilumab gis som en innledende dose på 300 mg, etterfulgt av 300 mg gitt hver 2. uke. Dupilumab gis som subkutan (sc) injeksjon som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider. Dupilumab er til langtidsbehandling, men seponering bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 uker (19). De norske kliniske ekspertene som har kommet med kriterier for initiering og seponering av behandling med dupilumab, foreslår imidlertid at behandling med dupilumab skal avsluttes dersom pasienten ikke opplever bedring etter 6 doser (dvs. etter 12 uker). I

tillegg foreslår klinikerne at doseintervallet kan økes fra 2 til 4 uker dersom pasienten har god respons etter 12 doser. Videre anbefaler de kliniske ekspertene at behandlingen prøveseponeres etter 2 år, med mulighet for å starte opp igjen ved residiv av symptomgivende polypper.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Intervensjonen i SINUS-studiene bestod av dupilumab (som sc injeksjon) i tillegg til bakgrunnsbehandling med intranasal mometason (stabil dose). Korrigerende behandling med systemiske kortikosteroider eller kirurgi under studien var tillatt dersom det ble vurdert nødvendig av utprøver. I SINUS-24 ble det benyttet en dupilumab dose på 300 mg annenhver uke i 24 uker. I SINUS-52 fikk 150 pasienter en dupilumab dose på 300 mg annenhver uke i 52 uker, og 145 pasienter fikk en dupilumab dose på 300 mg annenhver uke til uke 24, etterfulgt av 300 mg dupilumab hver 4. uke til uke 52.

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

I den helseøkonomiske modellen har Sanofi-Aventis lagt til grunn den anbefalte doseringen fra preparatomtalen og SINUS-24 (dvs. 300 mg dupilumab sc annenhver uke). Sanofi-Aventis har antatt at pasientene som responderer får livslang behandling med dupilumab. Det inkluderes også kostnader for BSC. Intervensjonen i den helseøkonomiske modellen blir dermed dupilumab i kombinasjon med BSC. I modellen består BSC av behandling med systemiske kortikosteroider og antibiotika. Det inkluderes også kostnader for kirurgi. Kostnader for bakgrunnsbehandlingen med intranasal mometason (i studiene) inkluderes ikke da det ikke var forskjeller mellom armene ifølge Sanofi-Aventis.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket forventer at dosering i klinisk praksis vil følge godkjent preparatomtale, men at vurdering av respons på et tidligere tidspunkt, forlenget doseintervall og prøveseponering vil tilpasses i tråd med de foreslåtte kriteriene fra kliniske eksperter.

Når det gjelder vurdering av effekt, påpekte EMA under utstedelse av MT at resultatene fra SINUS-studien ikke hadde nådd et platå, noe som kan tyde på at maksimal behandlingseffekt over tid ikke var oppnådd ved studiens slutt. I preparatomtalen beskrives det også at pasienter med en initiell delvis respons kan se en forbedring ved fortsatt behandling utover 24 uker.

Det bør også noteres at 4-ukers-doseringsintervallet ikke er anbefalt i preparatomtalen ved behandling av alvorlig CRSwNP. I EPAR-dokumentet påpekes det at forekomst av bivirkninger (bihulebetennelse, hodepine, nesepolypper og astma) var numerisk høyere hos pasientene som byttet fra 300 mg dupilumab hver 2. uke til 300 mg dupilumab hver 4. uke etter 24 uker i SINUS-52. Dette, i tillegg til resultater fra målinger av dupilumab-konsentrasjon i studien, tyder på at doseringsintervallet på 4 uker resulterte i mindre sykdomskontroll (dvs. mindre forbedring i NPS-skår) over lang tid hos majoriteten av pasientene i studiene sammenlignet med det godkjente doseringsintervallet på 2 uker (13). Legemiddelverket utforsker hvordan 4-ukers-doseringsintervallet påvirker kostnadseffektiviteten i en scenarionalyse (se kapittel 4.3.2), men denne analysen er begrenset da det ikke var mulig å samtidig justere for endringer i effektdata i modellen.

De norske kliniske ekspertene som har kommet med kriterier for initiering og seponering av behandling foreslår at behandlingen prøveseponeres etter 2 år, med mulighet for å starte opp igjen ved residiv av symptomgivende polypper. Legemiddelverket vil påpeke at det ikke finnes studiedata på prøveseponering



etter 2 år, men anerkjenner at dette er et tiltak som kan sørge for at behandling seponeres hos de pasientene som ikke trenger det lenger.

### 3.3. Komparator

#### Norsk klinisk praksis

Alvorlig CRSwNP behandles med BSC i dag. BSC består av trinnvis behandling med lokale kortikosteroider nasalt, systemiske kortikosteroider og kirurgisk fjerning av nesepolypper når legemiddelbehandling ikke er effektiv nok.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparatoren i SINUS-studiene bestod av placebo som sc injeksjon i tillegg til bakgrunnsbehandling med intranasal mometason (stabil dose). I SINUS-24 fikk pasientene placebo annenhver uke i 24 uker. I SINUS-52 fikk pasientene placebo annenhver uke i 52 uker. Korrigerende behandling med systemiske kortikosteroider eller kirurgi i løpet av studien var tillatt dersom det ble vurdert nødvendig av utprøver.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Komparatoren i den helseøkonomiske modellen er BSC alene (placebo + BSC). BSC består av behandling med systemiske kortikosteroider og antibiotika. Det inkluderes også kostnader for kirurgi. Kostnader for bakgrunnsbehandlingen med intranasal mometason (i studiene) inkluderes ikke.

#### Legemiddelverkets vurdering

Komparator er det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk. Legemiddelverket mener at valgt komparator i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen er relevant.

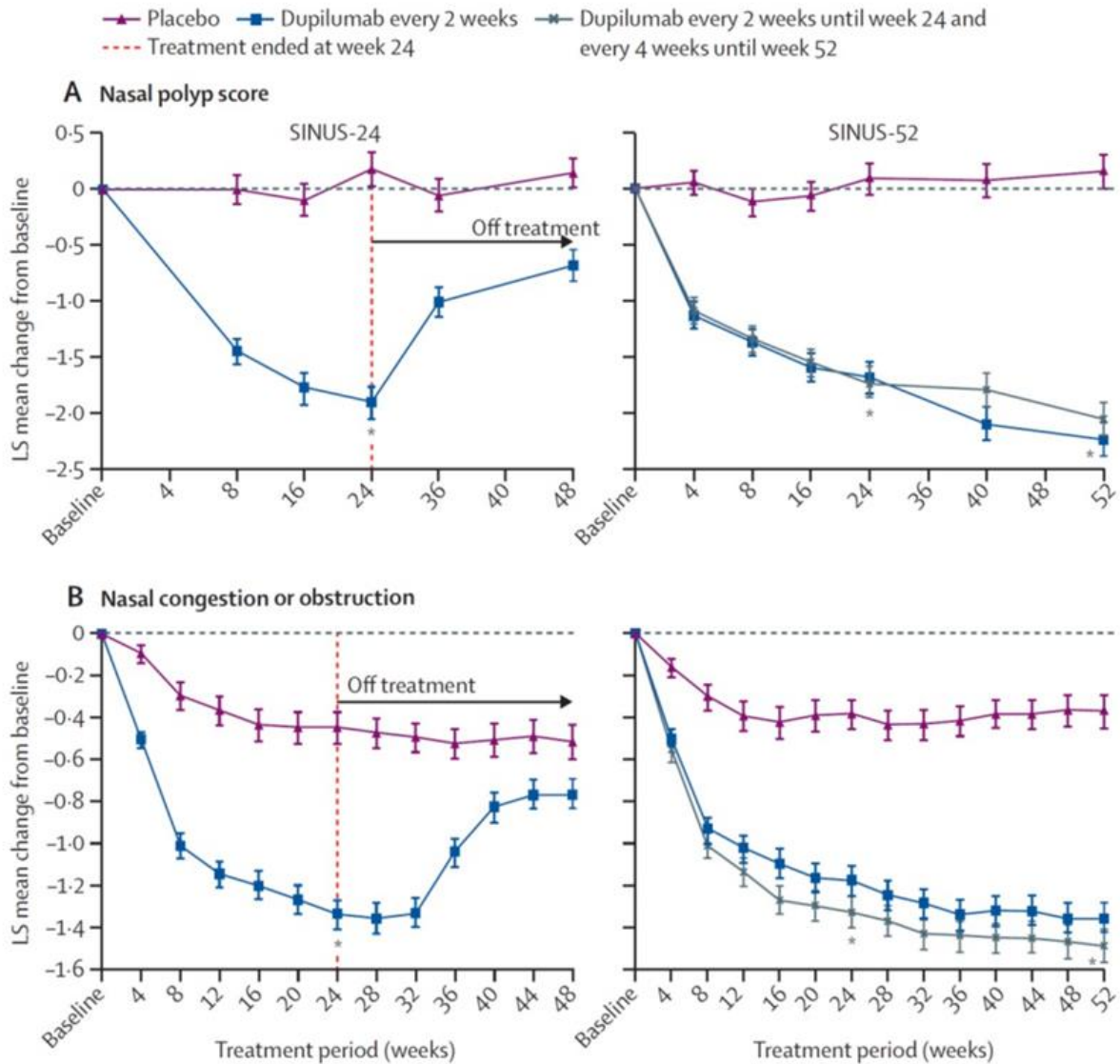
### 3.4. Utfallsmål

#### 3.4.1 Effekt

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

De ko-primære endepunktene var endring fra baseline til uke 24 i bilateral endoskopisk nasal polypp-skår (NPS), vurdert blindet, og endring fra baseline til uke 24 i pasientrapportert nesetetthet/obstruksjon-skår (NC) (gjennomsnitt over 28 dager).

Dupilumab 300 mg annenhver uke viste en statistisk signifikant forbedring i gjennomsnittlig NPS- og NC-skår sammenlignet med placebo i uke 24 i både SINUS-24 og SINUS-52. I perioden etter avsluttet behandling med dupilumab i SINUS-24 studien, reduserte behandlingseffekten seg over tid og nærmet seg placebo-gruppen (se Figur 2). Forbedringen i NPS-skår var klinisk betydningsfull (19).



Figur 2 Endring fra baseline over tid i bilateral nasal polypp-skår (NPS) (A) og gjennomsnittlig daglig nesetetthet/obstruksjon-skår (NC) (B) fra baseline til uke 24/52 i SINUS-24 og SINUS-52. Kilde: (21).

Resultatene for de primære og sekundære utfallsmålene vises i Tabell 6.

Tabell 6 Sammendrag av primære og sekundære utfallsmål fra SINUS-24 og SINUS-52. Kilde: (19).

	SINUS -24				SINUS -52						
	Placebo (n = 133)		Dupilumab 300 mg annenhver uke (n = 143)		LS gjennomsnittlig endring vs. Placebo (95 % KI)		Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg annenhver uke (n = 295)		LS gjennomsnittlig endring vs. Placebo (95 % KI)
<b>Primære endepunkter i uke 24</b>											
Skår	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring		Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring		
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)	
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)	
<b>Viktigste sekundære endepunkter i uke 24</b>											
Skår	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring		Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring	Baseline gjennomsnitt	LS gjennomsnittlig endring		
LMK sinus CT skann- skår	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35, -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80, -4,46)	
Total symptoms skår	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04, -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87, -2,02)	
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79, 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98, 12,07)	
Tap av lukt	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, -0,81)	
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, -13,85)	
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, -2,40)	

En reduksjon i skår indikerer forbedring, med unntak av UPSIT hvor høyere skår indikerer forbedring.

Total symptomskår er en skår sammensatt av summen av daglige symptomer av NC, tap av lukt og anterior/posterior rhinoré.

NC = nesetetthet; NPS = nasal polyppskår; LMK = Lund-MacKay total CT-skår; UPSIT = Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest; SNOT-22 = Sinonasal utfallstest 22; TSS = Total symptomskår; VAS = visuell analog skala

(alle p-verdier < 0,0001, nominell for VAS)

Resultatene av SINUS-52-studien ved uke 52 er presentert under.

Tabell 7 Resultater av effekt ved uke 52 i SINUS-52-studien. Kilde: (19).

	Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg annenhver uke (n = 150)		LS gjennomsnittlig endring vs. Placebo (95 % KI)	Dupilumab 300 mg annenhver uke-hver fjerde uke (n = 145)		LS gjennomsnittlig endring vs. Placebo (95 % KI)
	Baseline gjennoms nitt	LS gjennoms nittlig endring	Baseline gjennoms nitt	LS gjennoms nittlig endring		Baseline gjennoms nitt	LS gjennoms nittlig endring	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77, -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59, -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17, -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29, -0,91)
LMK sinus CT skann-skår	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87, -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64, -4,77)
Total symptomskår	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35, -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73, -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50, 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95, 12,57)
Tap av lukt	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51, -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71, -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10, -2,81)

En reduksjon i skår indikerer forbedring, med unntak av UPSIT hvor høyere skår indikerer forbedring.

Total symptomskår er en skår sammensatt av summen av daglige symptomer av NC, tap av lukt og anterior/posterior rhinoré.

NC = nesetetthet; NPS = nasal polypskår; LMK = Lund-MacKay total CT-skår; UPSIT = Universitetet i Pennsylvania luktidentifikasjonstest; SNOT-22 = Sinonasal utfallstest 22; TSS = Total symptomskår; VAS = visuell analog skala

(alle p-verdier < 0,0001)

I begge studiene forbedret dupilumab luktesansen 2 uker etter oppstart av behandlingen og andel pasienter med anosmi (ingen luktesans) ble redusert (13). Nesten to tredjedeler av de dupilumab-behandlede pasientene som hadde anosmi ved baseline (UPSIT-score  $\leq 18$ ) hadde en forbedret UPSIT-skår som lå over 19 i uke 24. I begge studiene ble det i tillegg observert signifikante forbedringer i FEV<sub>1</sub><sup>5</sup> og ACQ-6<sup>6</sup> i uke 24 hos pasienter med komorbid astma, uavhengig av baseline eosinofilverdi i blodet (13).

Videre ble andelen pasienter med behov for systemiske kortikosteroider redusert med 74 % (HR på 0,26; 95 % KI: 0,18, 0,38) i den samlede dupilumab-gruppen (dvs. pasienter fra begge studier) sammenlignet med den samlede placebo-gruppen (13). Totalt antall systemiske kortikosteroidkurer per år ble redusert med 75 % (RR på 0,25; 95 % KI: 0,17, 0,37). Gjennomsnittlig individuell årlig forskrevet total dose med systemiske kortikosteroider (i mg) under behandlingsperioden var 71 % lavere i den samlede dupilumab-gruppen sammenlignet med den samlede placebo-gruppen (henholdsvis 60,5 [53] mg versus 209,5 [497,2] mg). Andelen pasienter med behov for kirurgi ble også redusert med 83 % [HR på 0,17; 95 % KI: 0,07, 0,46] (13).

Et av de sekundære utfallsmålene i SINUS-studiene var SNOT-22 totalskår som måler sykdomsspesifikk livskvalitet. I SINUS-24 var den LS gjennomsnittlige forskjellen i SNOT-22 totalt skår i dupilumab- versus

<sup>5</sup> Forsert ekspiratorisk volum brukes som mål for estimering av astmakontroll og monitorering av sykdomsutviklingen

<sup>6</sup> Asthma Control Questionnaire (ACQ-6) er et (validert) spørreskjema for selvrapportering av grad av astmakontroll. Skjemaet inneholder 6 spørsmål om opplevelsen av astmasymptomer (både dag og natt) og sykdommens påvirkning

placebo-gruppen -21,12 (95 % KI: -25,17 til -17,06 (p < 0,0001)). I SINUS-52 var denne forskjellen -17,36 (95 % KI: -20,87, -13,85, p < 0,0001) (13). En reduksjon i skår indikerer forbedring.

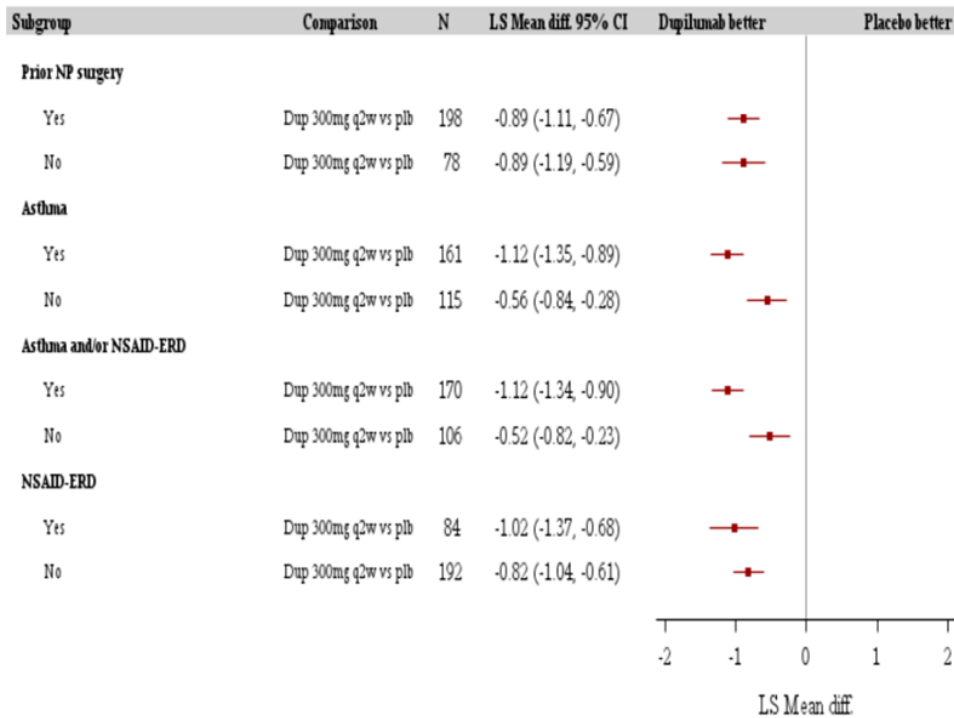
I SINUS-studiene ble livskvalitet også målt ved hjelp av EQ-VAS, et generisk måleinstrument som måler respondentenes egenvurderte helse på en visuell analog skala (VAS). Lee et al. (23) har nylig publisert livskvalitetsdata fra SINUS-studiene, der det vises til signifikante forbedringer i EQ-VAS skår fra baseline til uke 24 og 52 hos dupilumab-behandlede pasienter sammenlignet med placebo, uavhengig av komorbid astma, NSAID-ERD eller tidligere kirurgi. EQ-VAS skår var i gjennomsnitt 8,2 poeng (95 % KI: 5,7, 10,7, p < 0,0001) høyere i intervensjonsarmen enn i placebo-armen i uke 24. Tilsvarende forskjell mellom behandlingsarmene i uke 52 var 11,2 poeng (95 % KI: 7,2, 15,2, p < 0,0001). Andel pasienter som oppnådde en klinisk meningsfull forbedring i EQ-VAS var også signifikant høyere i intervensjonsarmen sammenlignet med placebo-armen, både i uke 24 (46,8 % mot 25,9 %; OR 2,58; 95 % KI: 1,85, 3,61, p < 0,0001) og i uke 52 (50 % mot 18,3 %; OR 4,30; 95 % KI: 2,55, 7,27 p < 0,0001).

#### Subgruppeanalyser

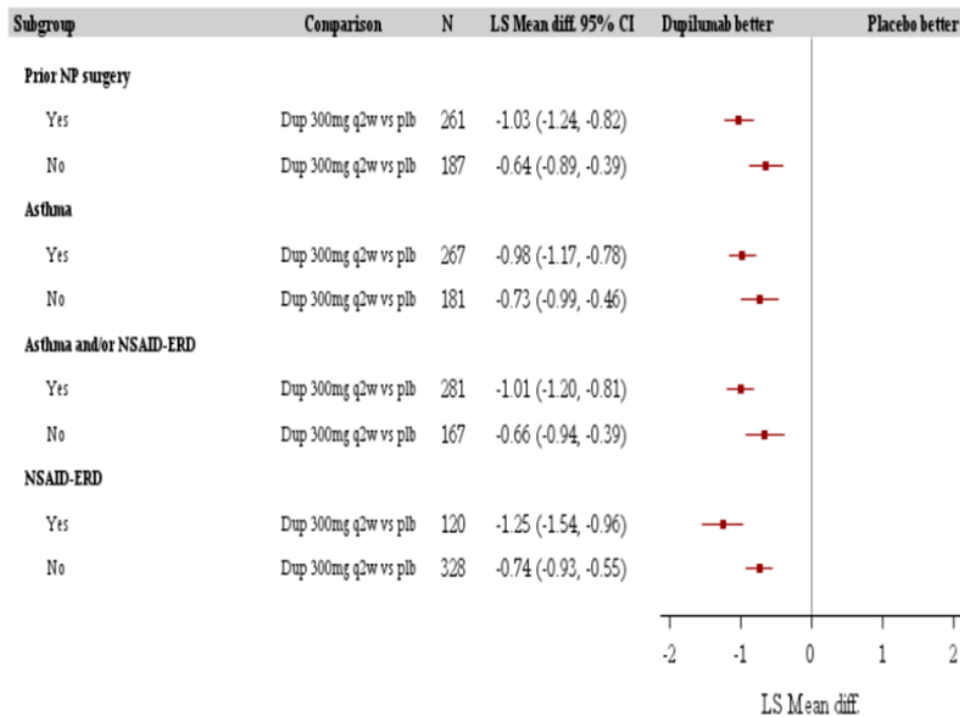
I EPAR-dokumentet refereres det til subgruppeanalyser av de to ko-primære endepunktene for alder, kjønn, region, territorium, rase, etnisitet, vekt og BMI ved baseline, tidligere sinonasal kirurgi, astma komorbiditet og/eller NSAID-ERD, og bruk av systemiske kortikosteroider de siste 2 årene.

Subgruppeanalysene viste at behandlingseffekten av dupilumab var konsistent på tvers av disse demografiske og baseline pasientkarakteristika (13).

SINUS-studiene var stratifisert på historikk av tidligere kirurgi (ja/nei) og komorbid astma/NSAID-ERD (ja/nei). Effekten av dupilumab på NPS-skår var konsistent også i disse subgruppene. Det så imidlertid ut til at det var en tendens til at effekten av dupilumab på NC-skår var større hos pasienter med astma og/eller NSAID-ERD (se Figur 4 og Figur 3). SINUS-52, som inkluderte noe flere pasienter som ikke var tidligere operert sammenlignet med SINUS-24, viste også at pasienter som var tidligere operert kunne oppleve større effekt i form av mindre nesetetthet sammenlignet med pasienter som ikke var tidligere operert.

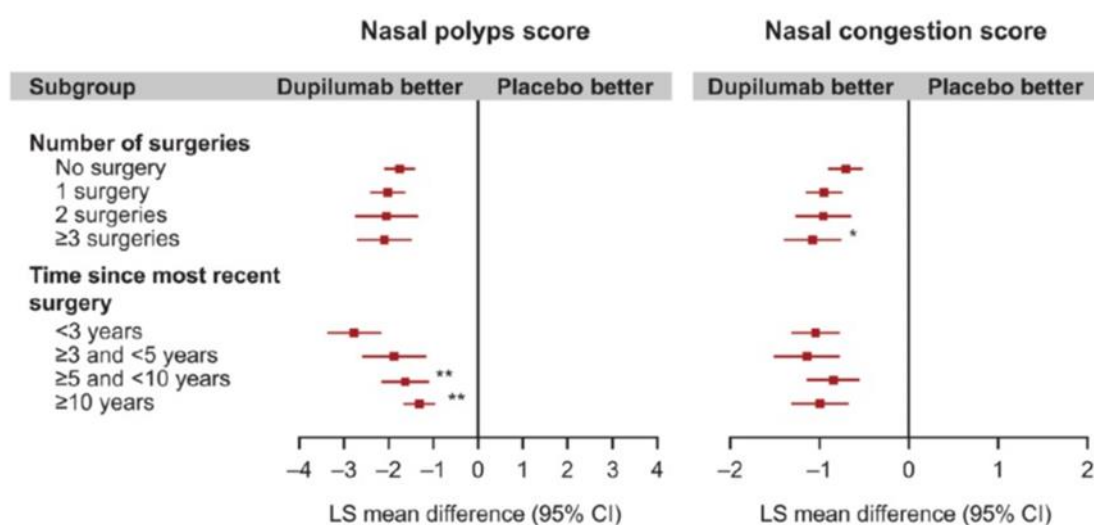


Figur 3 Endring i NC-skår fra baseline til uke 24 for subgruppene i SINUS-24. Kilde: (13).



Figur 4 Endring i NC-skår fra baseline til uke 24 for subgruppene i SINUS-52. Kilde: (13).

I SINUS-studiene ble det stratifisert etter tidligere kirurgi (ja/nei). Sanofi-Aventis har gjort post hoc subgruppeanalyser for pasienter med minst to og minst tre kirurgiske inngrep, og har etter forespørsel fra Legemiddelverket levert resultater for de primære utfallsmålene. Subgruppeanalyser av effekten av dupilumab sammenlignet med placebo etter antall tidligere kirurgiske inngrep, og tid siden forrige kirurgiske inngrep vises i Figur 5. Post hoc analysene indikerte at effekten av dupilumab var lik uavhengig av antall tidligere kirurgiske inngrep, men at NPS-resultater var bedre hos pasienter som nylig var operert, dvs. innen de siste 3 årene. Legemiddelverket mener at forbedring av NPS alene, uten noe forbedring av symptomene, anses som lite klinisk relevant.



Figur 5 Resultater i uke 24 etter antall tidligere kirurgiske inngrep og etter tid siden siste kirurgiske inngrep. Figurene viser gjennomsnittlig LS-endring fra baseline, hvor dupilumab blir sammenlignet med placebo. Kilde: (24).

### Langtidseffekt

For langtidseffekten av dupilumab trekker Sanofi-Aventis frem RWE-data fra bruk av dupilumab ved andre indikasjoner som atopisk dermatitt og astma. Sanofi-Aventis viser til open-label-extension- og registerstudier som viser en vedvarende effekt og lav seponering av dupilumab over lengre tid (25-28).

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Den helseøkonomiske analysen er en CUA, hvor dupilumab i kombinasjon med BSC (dupilumab + BSC) sammenlignes med BSC alene. I modellen er andelen av pasienter som opplever respons på dupilumab + BSC eller BSC alene ved uke 24 og 52 basert på effektdata fra SINUS-24 og SINUS-52. Det er mulig å legge til grunn forskjellige responskriterier. Responskriteriene definerer antall pasienter som fortsetter med dupilumab og antall pasienter som seponerer behandling med dupilumab, og påvirker dermed kostnader, QALYs og forekomsten av kirurgi i modellen. I Sanofi-Aventis sin base caseanalyse brukes følgende responskriterier:

- Sinonasal utfallstest 22 (SNOT-22) endring fra baseline  $\geq 8,9$  OG bilateral endoskopisk nasal polypp-skår (NPS) endring fra baseline  $\geq 1$

Andre responskriterier som kan velges i modellen er:

- NPS endring fra baseline  $\geq 1$
- NPS endring fra baseline  $\geq 2$

- SNOT-22 endring fra baseline  $\geq 8,9$
- SNOT-22 endring fra baseline  $\geq 8,9$  OG NPS endring fra baseline  $\geq 2$
- Forbedring i visuell analog skala (VAS)

Det antas 100 % vedvarende behandlingseffekt av dupilumab i den helseøkonomiske modellen.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at effekten av dupilumab er godt dokumentert i SINUS-studiene. Dupilumab 300 mg annenhver uke viste en statistisk signifikant forbedring i gjennomsnittlig NPS- og NC-skår (nesetetthet) sammenlignet med placebo i uke 24 i både SINUS-24 og SINUS-52. Forbedringen i NPS-skår var klinisk betydningsfull. I perioden etter avsluttet behandling med dupilumab i SINUS-24 studien, reduserte behandlingseffekten seg over tid og nærmet seg placebo-gruppen. Dupilumab forbedret også luktesans, reduserte behovet for systemiske kortikosteroider og kirurgi sammenlignet med placebo, og førte til forbedringer i livskvalitet sammenlignet med placebo.

Som beskrevet tidligere representerer pasientpopulasjonen i SINUS-studiene ikke den aktuelle pasientpopulasjonen for dupilumab i norsk klinisk praksis godt nok. At pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbart til norsk klinisk praksis og ikke er i tråd med målpopulasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab gjør at modellresultatet (IKER) ikke nødvendigvis kan overføres til norsk klinisk praksis og følgelig ikke representerer forholdet mellom kostnad og nytte for den aktuelle pasientpopulasjonen.

Vi vurderer ettersom studieresultatene var konsistente på tvers av forskjellige pasientkarakteristika at det kan forventes at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil ha en lignende effekt av behandlingen med dupilumab som pasienter i SINUS-studiene. Det er også mulig at aktuell pasientpopulasjon i Norge vil ha bedre effekt (enda mer nytte) av behandling med dupilumab sammenlignet med hele studiepopulasjonen, basert på effektdata fra subgruppeanalyser. Subgruppeanalyser tyder på at pasienter med alvorlig CRSwNP og som har komorbid astma og/eller NSAID-ERD, og de som er blitt tidligere operert, kan ha større nytte av behandling med dupilumab, i form av mindre nesetetthet, sammenlignet med pasienter uten disse tilleggstilstandene eller som ikke tidligere har fått kirurgisk fjerning av nesepolyppene. De anbefalte startkriteriene gjør at flertallet av aktuelle norske pasienter antas å falle innenfor en eller flere av disse subgruppene (tidligere kirurgi, komorbid astma, NSAID-ERD). Størrelsen på behandlingseffekten i aktuell norsk pasientpopulasjon, som oppfyller de foreslåtte startkriteriene, kan ikke kvantifiseres på bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon.

Legemiddelverket kan ikke akseptere antagelsen om 100 % vedvarende behandlingseffekt av dupilumab. SINUS-studiene og dermed effektdata er begrenset til en periode på ett år. Sanofi-Aventis viser til langtidseffektdata ved andre indikasjoner. Disse viser at klinisk nytte av dupilumab ble opprettholdt i opptil 3 år hos pasienter med atopisk dermatitt, og i opptil 96 uker hos pasienter med astma. Legemiddelverket vil påpeke at det ikke foreligger dokumentasjon om overførbart av effekt hos pasienter med astma/atopisk dermatitt til pasienter med CRSwNP. Langtidseffekt av dupilumab hos aktuelle pasienter er dermed ukjent per dags dato, men det bør noteres at EMA under utstedelsen av MT viste til at resultatene fra SINUS-studien ikke hadde nådd et platå, noe som kan tyde på at maksimal behandlingseffekt over tid ikke var oppnådd ved studiens slutt (13). Post-marketing studier og klinisk erfaring vil kunne belyse langtidseffekten av dupilumab.



### 3.4.2. Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Sanofi-Aventis har gjort en samlet vurdering av sikkerhetsdata fra SINUS-24 og SINUS-52 for de første 24 ukene på behandling. Resultatet av denne analysen vises i tabellen under.

Tabell 8 Bivirkninger i SINUS-24 og SINUS-52 (samlet sikkerhetspopulasjon i uke 24). Kilde: (21).

	Placebo (n=282)	Dupilumab q2w (n=440)	Risk difference (% [95% CI]) dupilumab q2w vs placebo
<b>Treatment-emergent adverse events</b>			
Any	208 (74%)	305 (69%)	-6.48 (-13.04 to 0.08)
Any serious	16 (6%)	15 (3%)	-2.80 (-6.30 to 0.70)
Any leading to death	0	0	0
Any leading to permanent treatment discontinuation	15 (5%)	11 (3%)	-2.66 (-6.01 to 0.69)
<b>Treatment-emergent adverse events occurring in ≥5% of patients*</b>			
Asthma	20 (7%)	7 (2%)	..
Epistaxis	20 (7%)	25 (6%)	..
Headache	24 (9%)	32 (7%)	..
Injection-site erythema†	22 (8%)	28 (6%)	..
Nasal polyps	33 (12%)	12 (3%)	..
Nasopharyngitis	41 (15%)	55 (13%)	..

Data are n (%) unless otherwise specified. q2w=every 2 weeks. \*According to the preferred terms of the Medical Dictionary for Regulatory Activities; asthma refers to a worsening of asthma, and nasal polyps refers to a worsening of nasal polyps leading to surgery or systemic corticosteroid use. †Injection-site reaction was a prespecified adverse event of interest in the protocol.

De vanligste bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet, forkjølelse, hodepine, (forverring av) astma, blødning fra slimhinnen i nesen (epitaxis) og (forverring av) nesepolypper. Det var høyere forekomst av disse bivirkningene i placebo- enn i dupilumab-gruppen (19, 21, 24). Andelen pasienter som seponerte behandling grunnet bivirkninger var 2,0 % i gruppen som fikk 300 mg dupilumab annenhver uke, og 4,6 % i placebo-gruppen.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning er basert på observerte data fra SINUS-24 og SINUS-52, se Tabell 8. Kostnader for behandling av bivirkninger er kun inkludert for astma. Tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) ved bivirkninger er ikke inkludert i modellen.

#### Legemiddelverkets vurdering

Sikkerhet av dupilumab hos pasienter med CRSwNP er vurdert under utstedelse av MT. Behandlingen ble godt tolerert og sikkerhetsdata vurdert for denne indikasjonen bekreftet den allerede kjente sikkerhetsprofilen til dupilumab ved behandling av astma og atopisk dermatitt (13).

Per i dag er sikkerhetsprofilen ved behandling med dupilumab over lengre tid ukjent. Det foregår ekspansjonsstudier av dupilumab ved atopisk dermatitt og astma som ifølge EMA vil gi ønsket informasjon om langsiktige sikkerhetsdata (13).

Legemiddelverket har ikke vurdert modellering av bivirkninger inngående.

### **3.4.3 Helsenytt/helsetap**

Legemiddelverket har ikke vurdert modellering av helsenytt/helsetap. I kapittel 1.3 og 0 har vi beskrevet tilstandens innvirkning på helserelatert livskvalitet og hvilken innvirkning behandling med dupilumab hadde på dette, basert på studieresultatene.

## 4. Økonomisk analyse

Den helseøkonomiske analysen er en CUA, hvor dupilumab i kombinasjon med BSC (dupilumab + BSC) sammenlignes med BSC alene. Sanofi-Aventis sin base caseanalyse omfatter alle pasienter (ITT-populasjonen). En scenarioanalyse som bare inkluderer effektdata for pasienter som har blitt behandlet med  $\geq 2$  kirurgiske inngrep har også blitt levert.

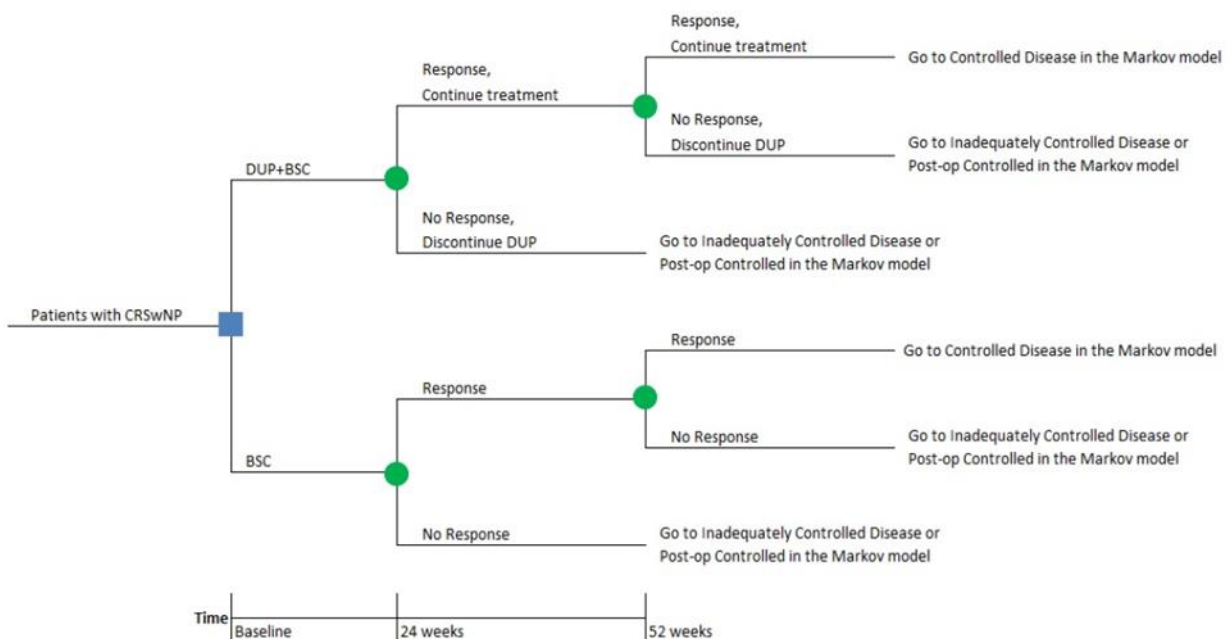
Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert Sanofi-Aventis sin base caseanalyse inngående. Grunnen til dette er at pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbart til norsk klinisk praksis og ikke er i tråd med subgruppen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab.

### 4.1. Modell, metode og forutsetninger

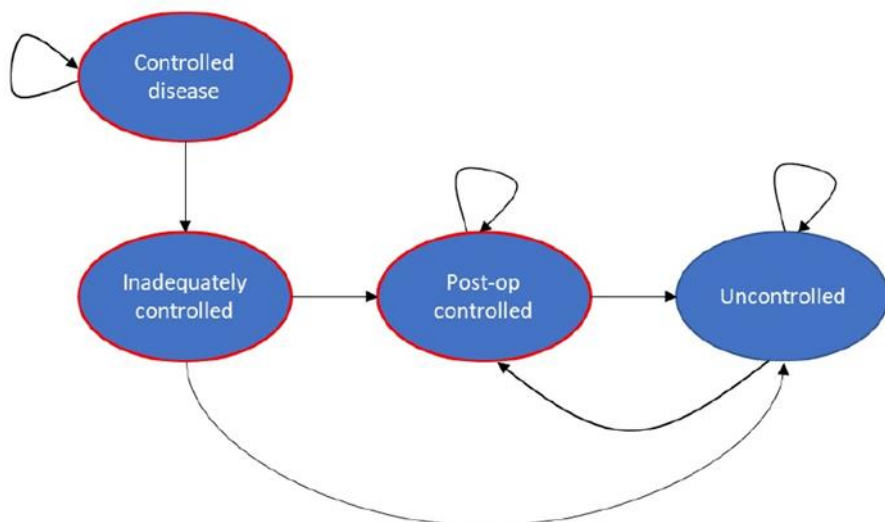
#### Modellbeskrivelse

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorisont på 50 år. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig.

Modellen består av to deler. Modellens første del, det første året på behandling, består av et beslutningstre med evalueringstidspunkter ved uke 24 og 52. Etter beslutningstreet går pasientene inn i en Markov-modell, som er del 2 av modellen. Markov-modellen har en sykluslengde på ett år. Modellens struktur vises under for hhv del 1 og del 2.



Figur 6 Modellens struktur. Del 1 av 2. Beslutningstreet. Kilde: (innsendt dokumentasjon).



Figur 7 Modellens struktur. Del 2 av 2. Markov-modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Pasienter med alvorlig CRSwNP som inngår i beslutningstreet, starter med behandling; enten dupilumab + BSC eller BSC alene. Etter 24 uker fortsetter pasientene, som opplever respons på behandlingen, med behandlingen. De som ikke opplever respons, forflytter seg fra beslutningstreet til Markov-modellen. Der starter de enten i helsetilstanden «utilstrekkelig kontrollert» eller «post-op kontrollert», avhengig av om de er aktuelle for kirurgi eller ikke. Pasienter uten respons på dupilumab seponerer dupilumab-behandlingen, og fortsetter med BSC. Etter 52 uker finnes det andre og siste evalueringspunktet i beslutningstreet sted. Alle pasienter forlater nå beslutningstreet og går inn i Markov-modellen. Pasienter som opplever respons ved uke 52 forflytter seg til helsetilstanden «kontrollert sykdom». De som ikke opplever respons, går igjen til enten «utilstrekkelig kontrollert» eller «post-op kontrollert».

Pasientene forblir i «kontrollert sykdom» helsetilstanden til behandlingen blir seponert/sykdommen ikke lenger er kontrollert. Behandlingen blir avsluttet på grunn av antagelser om tap av respons, bivirkninger og pasient/lege preferanser. I intervensjonsarmen seponerer ingen pasienter (0 %) behandling med dupilumab, mens det i komparatorarmen er 72,4 % av pasientene per år/syklus som forflytter seg fra «kontrollert sykdom» til «utilstrekkelig kontrollert». Dette betyr at det antas 100 % vedvarende effekt av dupilumab behandling i den helseøkonomiske modellen. Sanofi-Aventis begrunner valget om vedvarende effekt og ingen behandlingsseponering for dupilumab med at norske kliniske eksperter forventer vedvarende effekt og lav grad av seponering. I tillegg mener Sanofi-Aventis at data fra åpne forlengelsesstudier og «real world data» fra andre sykdomsområder (atopisk dermatitt og astma) viser vedvarende effekt og lave seponeringsrater for dupilumab (25-27). I komparatorarmen har 27,6 % (100 - 72,4) av pasientene i «kontrollert sykdom» vedvarende effekt (per syklus), noe som er basert på antall BSC-pasienter som opplevde vedvarende respons ved uke 52. I modellen resulterer dette i at < 0,1 % av BSC-pasientene befinner seg i «kontrollert sykdom» ved syklus 7.

Det er kun mulig å bevege seg fra en tilstand i den retningen pilene viser, noe som betyr at pasienter ikke kan forflytte seg tilbake til «kontrollert sykdom» fra de andre helsetilstandene i modellen. «Utilstrekkelig kontrollert» helsetilstanden er en «midlertidig» helsetilstand, noe som betyr at pasienter forblir i denne

tilstanden i ett år og så forflytter seg til enten «ukontrollert sykdom» eller «post-op kontrollert», avhengig av om de er aktuelle for kirurgi eller ikke. Pasientene i «ukontrollert sykdom» som er uaktuelle for kirurgi forblir i denne helsetilstanden til de dør. Noen pasienter i «utilstrekkelig kontrollert» og «ukontrollert sykdom» vil få kirurgi og forflytte seg til «post-op kontrollert» helsetilstanden. Her forblir de til sykdommen blir ukontrollert igjen (eller til de dør). Det er kostnader og nyttetap knyttet til kirurgi som inntreffer som en engangskostnad når pasienten forflytter seg til «post-op kontrollert». I tillegg får pasienter som har hatt kirurgi en nyttegevinst så lenge de befinner seg i «post-op kontrollert» helsetilstanden. Pasienter kan få kirurgi flere ganger. Helsetilstanden «død» (som er en absorberende tilstand) er ikke vist i figurene over, men ved uke 24, uke 52 og deretter hver syklus kan pasienten forflytte seg til denne helsetilstanden. Død er modellert basert på bakgrunsmortalitet til den generelle befolkningen.

Andelene av pasienter som opplever respons på dupilumab + BSC eller BSC alene ved uke 24 og 52 er basert på effektdata fra SINUS-24 og SINUS-52. I modellen er det mulig å legge til grunn forskjellige responskriterier (se kapittel 0 for mer informasjon).

Hendelser som inntreffer, er modellert til å skje halvveis ut i hver syklus. Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand, og summeres per behandlingsarm for en tidshorison på 50 år. Overgangssannsynlighetene er basert på antagelser og ulike kilder, blant annet studiedata fra SINUS-24 og SINUS-52, data om utskrivning fra et fransk sykehus, og dødelighetsdata for den norske befolkningen. Det antas ingen økt dødelighet på grunn av CRSwNP eller komorbid astma. Sanofi-Aventis har validert modellen ved bl.a. å kontrollere at den gir logiske resultater ved hjelp av ISPOR retningslinjer (29) og at den stemmer overens med en tidligere CUA av kirurgi sammenlignet med dupilumab ved CRSwNP (30).

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert Sanofi-Aventis sin base caseanalyse inngående.

## 4.2. Kostnader (input data)

### Innsendt dokumentasjon

- **Legemiddelkostnader**

Anbefalt dose av dupilumab til voksne pasienter er en innledende dose på 300 mg etterfulgt av 300 mg gitt annenhver uke. En ferdigfylt penn eller sprøyte med en styrke på 300 mg koster 6 328 NOK per stykk (maksimal AUP uten mva.). Dette resulterer i årlige legemiddelkostnader på 165 089 NOK (maksimal AUP uten mva.). Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) for dupilumab er den årlige legemiddelkostnaden [REDACTED] NOK. I analysen har Sanofi-Aventis ikke inkludert kostnader knyttet til legemiddeladministrasjon, bortsett fra engangsoplæring i forberedelse og administrering av dupilumab før bruk.

Legemiddelkostnader for BSC består av kostnader knyttet til bruk av kortikosteroider og antibiotika.

- **Andre kostnader**

Den innsendte modellen inkluderer også kostnader knyttet til monitorering og oppfølging per helsetilstand, kirurgi, bivirkninger, og til behandling av astma og allergier. Når det gjelder bivirkninger, medfører bare forekomsten av astma en kostnad.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert inputdata inngående, men har oppdatert pris per ferdigfylt penn/sprøyte med dupilumab (basert på maksimal AUP uten mva.) i modellen fra 5 932 NOK til 6 328 NOK basert på gjeldende priser.

### 4.3. Resultater

Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert Sanofi-Aventis sin base caseanalyse inngående. Grunnen til dette er at pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbart til norsk klinisk praksis og ikke er i tråd med den definerte undergruppen av pasienter som norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab. Legemiddelverket har likevel brukt innsendt analyse til å gjøre flere scenarioanalyser for å utforske hvordan ulike forutsetninger påvirker kostnadseffektiviteten. Resultatene av scenarioanalysene kan belyse i hvilket område merkostnad per vunnet QALY (IKER) kan ligge.

Legemiddelverket har oppdatert prisen på dupilumab. Ingen andre endringer er gjort i forhold til den innsendte analysen. I Sanofi-Aventis sin base caseanalyse er de totale kostnadene (diskonterte tall) om lag 2 millioner NOK per pasient for behandling med dupilumab i kombinasjon med BSC, og om lag 600 000 NOK for BSC alene (differanse 1,4 millioner NOK). Totale QALYs vunnet er i analysen beregnet til 1,29 for dupilumab + BSC sammenlignet med BSC alene. Behandlingen påvirker ikke antall leveår. I Sanofi-Aventis sin base caseanalyse er dermed merkostnad for behandling med dupilumab (Dupixent) i kombinasjon med BSC sammenlignet med BSC alene ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.) 1 075 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) er merkostnad [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Selv om Legemiddelverket ikke har vurdert eller validert Sanofi-Aventis sin base caseanalyse inngående, mener vi at det er noen parametere i modellen som er svært usikre. Det gjelder spesielt nyttevektene og antagelsen om 100 % vedvarende behandlingseffekt gjennom hele tidshorizonten hos pasienter som har respondert på behandling med dupilumab ved uke 52.

#### 4.3.2. Scenarioanalyser

Vi har utforsket modell- eller strukturell usikkerhet knyttet til firmaets basecaseanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert under.

Tabell 9 Scenarioanalyse vedvarende behandlingseffekt hos DUP + BSC pasienter som responderer på behandling med dupilumab.

Vedvarende behandlingseffekt (behandlingseffekt over tid) av DUP + BSC hos pasienter som opplevde respons v/uke 52	IKER (maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)	IKER (LIS pris) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)
År 2: 100 % År 3: 100 % År 4: 100 % År 5+: 100 % (Firmaets base caseanalyse)	1 074 552	
År 2: 100 % År 3: 90 % År 4: 80 % År 5+: 70 %	1 248 652 (+ 174 100)	
År 2: 100 % År 3: 80 % År 4: 60 % År 5+: 40 %	1 344 308 (+ 269 756)	
År 2: 100 % År 3: 70 % År 4: 40 % År 5+: 10 %	1 404 751 (+ 330 199)	



Vi har gjennom scenarioanalysene over vist at IKER er sensitiv for endringer i antagelsen om vedvarende behandlingseffekt. Vi anser at å anta livslang behandling og vedvarende behandlingseffekt hos pasienter som opplevde respons ved uke 52 som en sterk antagelse, som kan ha underestimert IKER. Stoppkriteriene som de norske kliniske ekspertene foreslår, kan bidra til å redusere usikkerheten ved denne parameteren.

Tabell 10 Scenarioanalyse aldersjustering av nyttevekter.

Aldersjustering av nyttevekter	IKER (maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)	IKER (LIS pris) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)
Ingen aldersjustering (Firmaets base caseanalyse)	1 074 552	
Aldersjustering	1 140 476 (+ 65 924)	



Legemiddelverket påpeker at utviklingen av benyttede livskvalitetsvekter over tid skal aldersjusteres ifølge våre retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering.

Tabell 11 Scenarioanalyse nyttevekter i «kontrollert sykdom» helsestadiet.

Nyttevekt «kontrollert sykdom»	IKER (maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)	IKER (LIS pris) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)
Kontrollert sykdom: 0,913 (Firmaets base caseanalyse)	1 074 552	
Kontrollert sykdom: 0,846 (basert på livskvalitetsvekter i den generelle befolkning fra Stavem et al.)	1 982 646 (+ 908 094)	

Nyttevekten på 0,913 for pasienter med kontrollert sykdom virker altfor høyt sammenlignet med livskvalitet i den norske generelle befolkningen. Legemiddelverket mener det ikke er utenkbart at pasienter med CRSwNP som opplever god effekt av behandlingen med dupilumab og har håp knyttet til behandlingen, opplever en økning i livskvalitet sammenlignet med før, men ønsker å vise hva slags påvirkning på IKER en lavere nyttevekt, som er mer i tråd med livskvalitet i den generelle befolkningen, har. Påvirkningen er stor.



Tabell 12 Scenarioanalyse pasientpopulasjon som inngår i den helseøkonomiske analysen.

Pasientpopulasjon	IKER (maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)	IKER (LIS pris) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)
ITT (Firmaets base caseanalyse)	1 074 552	
Pasienter med ≥ 2 kirurgiske inngrep	978 407 (- 96 145)	

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen som inkluderer bare pasienter som har hatt ≥ 2 kirurgiske inngrep kan representere de pasientene med mer alvorlig sykdom bedre, og modellresultatet for denne pasientpopulasjonen vil derfor kunne være mer representativ for norsk klinisk praksis. Det var ikke mulig å kjøre scenarioanalyser på subgruppene med komorbid astma eller NSAID-ERD, men det at subgruppeanalyser tyder på at disse gruppene kan ha større nytte av behandling med dupilumab, i form av mindre nesetetthet, gjør at IKER i disse gruppene kan være lavere enn i totalpopulasjonen.



Tabell 13 Scenarioanalyse doseringsintervall dupilumab.

Doseringsintervall dupilumab	IKER (maksimal AUP) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)	IKER (LIS pris) (+/- absolutt endring fra base caseanalysen)
300 mg dupilumab hver 2. uke (for alle pasienter) (Firmaets base caseanalyse)	1 074 552	
300 mg dupilumab hver 4. uke etter 12. dose (for alle pasienter)	485 268 (-589 284)	

Utvalget av norske kliniske eksperter som har kommet med kriterier for initiering og seponering av behandling med dupilumab, foreslår at dupilumab doseintervallet kan økes fra 2 til 4 uker dersom pasienten har god respons etter 12 doser.

En endring fra 2- til 4-ukers-intervall har svært stor innvirkning på modellresultatet (IKER) (se Tabell 13), og vil kunne føre til store kostnadsbesparelser i forhold til anbefalt dosering i preparatomtalen. På grunn av modelleringen måtte vi implementere intervallsendringen hos alle pasienter i analysen, noe som sannsynligvis ikke vil skje i norsk klinisk praksis siden ikke alle pasienter opplevde like god sykdomskontroll etter endring fra 2- til 4-ukers-intervall i SINUS-52. Inputdata i modellen (som er hentet fra SINUS-52) er dessuten basert på data fra begge doseringsregimene, og kan dermed være overestimert hos noen av pasientene.

De kliniske ekspertene har også foreslått at behandling prøvseponeres etter 2 år med mulighet for å starte opp igjen ved residiv av symptomgivende polypper. Siden vi ikke vet hvor stor andel av pasienter som vil få residiv etter prøvseponering, har vi ikke utforsket dette forslaget i scenarioanalyser, men vi vil påpeke at dette også vil kunne bidra til lavere behandlingstkostnader for dupilumab i klinisk praksis, og at størrelsen på besparelsen vil være avhengig av i hvor lang tid pasienter vil forbli residivfri.

## 5. Budsjettkonsekvenser

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

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 1 Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det har blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Dupixent (dupilumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 52 millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket anser størrelsen på populasjonen som vil være aktuell for dupilumab som svært usikker som igjen fører til usikkerhet vedrørende budsjettkonsekvenser.

### Scenarioanalyse – budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har også beregnet budsjettkonsekvenser hvis dupilumabkostnadene etter 12. dose baseres på et 4-ukers-doseringsintervall i stedet for et 2-ukers-intervall. Den totale årlige budsjettkonsekvensen blir da på ca. 26 millioner NOK inkludert mva. Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■■■ millioner NOK.

## 6. Oppsummering og diskusjon

Kronisk rhinosinussitt, også kjent som kronisk bihulebetennelse, kjennetegnes av vedvarende inflammasjon i bihulene med en varighet på over 3 måneder. Typiske symptomer er tett nese, sekret, smerter og ubehag i ansiktet, samt reduksjon/tap av luktesans. Enkelte pasienter kan også ha nesepolypper. Tilgjengelige terapier for pasienter med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) er kronisk bruk av intranasale kortikosteroider, korte behandlingskurer med systemiske kortikosteroider når symptomene forverres og kirurgi, dersom medisinsk behandling mislykkes. Eksisterende terapier gir ikke alltid tilstrekkelig sykdomskontroll, noe som resulterer i høye tilbakefallsrater av nesepolypper etter operasjon, gjentatte operasjoner med høyere risiko for komplikasjoner samt en generelt dårlig helserelatert livskvalitet. I tillegg kan den eneste systemiske behandlingen, nemlig systemiske kortikosteroider, kun brukes periodisk på grunn av velkjente bivirkninger ved bruk over lang tid.

Dupilumab er et monoklonalt antistoff med godkjente indikasjoner innen atopisk dermatitt og astma. Dupilumab er metodevurdert og innført ved disse indikasjonene, og inngår i TNF/BIO-anbudene samt legemiddelanbudet for alvorlig ukontrollert T2-høy astma (31, 32). Dupilumab fikk MT 24.10.2019 for indikasjonsutvidelsen som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

Pasientpopulasjonen med alvorlig CRSwNP er ganske heterogen og inkluderer pasienter med mer eller mindre alvorlig sykdom. Tilbakemeldinger som Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter tyder på at det er en stor gråsoner mellom pasienter som ikke trenger dupilumab (men som faller innenfor indikasjonsordlyden), og de som burde få tilbudet. Pasientgruppen som er i gråsonen og som ikke nødvendigvis har behov for dupilumab, vil med riktig bruk av andre legemidler og adekvat kirurgi alene kunne nå behandlingsmålet. Start- og stoppkriterier vil kunne bidra til å avgrense bruk av dupilumab til pasienter med mer alvorlig sykdom og som forventes å ha mest nytte av dupilumab. Et utvalg av norske kliniske eksperter på dette fagfeltet, som representerer ulike helseforetak i ulike regioner, har kommet med kriterier (retningslinjer) for initiering og seponering av behandling med dupilumab ved CRSwNP, se kapittel 1.4.41.4.4. Den forventede aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis etter disse kriteriene vil trolig ha mer alvorlig sykdom enn majoriteten av pasientene i de kliniske studiene (se kapittel 3.1). Det er en stor utfordring med den innsendte dokumentasjonen at aktuell pasientpopulasjon i Norge er en subgruppe av hele studiepopulasjonen, som det ikke er mulig å hente ut data for.

Sanofi-Aventis' beregning av alvorlighetsgrad med dagens behandling, ved bruk av innsendt modell, tilsier et APT på ca. 8 QALYs. Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men mener at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis, identifisert gjennom de foreslåtte startkriteriene, er pasienter med sykdom av høyere alvorlighet enn de som var inkludert i de kliniske studiene.

Klinisk effektdokumentasjon bygger på de kliniske studiene SINUS-24 og SINUS-52 som også lå til grunn for MT. Begge studiene var randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe, multisenter, placebokontrollerte fase III-studier. Dupilumab 300 mg annenhver uke viste en statistisk signifikant forbedring i gjennomsnittlig NPS- og NC-skår sammenlignet med placebo i uke 24 i både SINUS-24 og

SINUS-52. Forbedringen i NPS-skår var klinisk betydningsfull. Dupilumab forbedret også luktesans, reduserte behovet for systemiske kortikosteroider og kirurgi sammenlignet med placebo, og førte til forbedringer i livskvalitet sammenlignet med placebo. Det foreligger ingen langtidseffektdata utover 52 uker på dupilumab for denne indikasjonen. EMA viste til at resultatene fra SINUS-studien ikke hadde nådd et platå, noe som kan tyde på at maksimal behandlingseffekt over tid ikke var oppnådd ved studiens slutt (13). Post-marketing studier og klinisk erfaring vil kunne belyse langtidseffekten av dupilumab ved CRSwNP.

Legemiddelverket vurderer ettersom studieresultatene var konsistente på tvers av forskjellige pasientkarakteristika at det kan forventes at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil ha en lignende effekt av behandlingen med dupilumab som pasienter i SINUS-studiene. Det er også mulig at aktuell pasientpopulasjon i Norge vil ha bedre effekt (enda mer nytte) av behandling med dupilumab sammenlignet med hele studiepopulasjonen, basert på effektdata fra subgruppeanalyser. Subgruppeanalyser tyder på at pasienter med alvorlig CRSwNP og som har komorbid astma og/eller NSAID-ERD, og de som er blitt tidligere operert, kan ha større nytte av behandling med dupilumab, i form av mindre nesetetthet, sammenlignet med pasienter uten disse tilleggstilstandene eller som ikke tidligere har fått kirurgisk fjerning av nesepolyppene. De anbefalte startkriteriene gjør at flertallet av aktuelle norske pasienter antas å falle innenfor en eller flere av disse subgruppene (tidligere kirurgi, komorbid astma, NSAID-ERD). Størrelsen på behandlingseffekten i aktuell norsk pasientpopulasjon, som oppfyller de foreslåtte startkriteriene, kan imidlertid ikke kvantifiseres på bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon.

Ettersom pasientpopulasjonen i modellen (og studiene) ikke er fullt overførbart til norsk klinisk praksis og ikke er i tråd med målpopulasjonen norske kliniske eksperter vil behandle med dupilumab har Legemiddelverket ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen. Som et resultat har Legemiddelverket ikke beregnet en egen base caseanalyse. Mangelen på samsvar mellom klinisk praksis og studiepopulasjonen gjør også at Sanofi-Aventis' modellresultatet (IKER) ikke nødvendigvis kan overføres til norsk klinisk praksis og følgelig ikke representerer forholdet mellom kostnad og nytte for den aktuelle pasientpopulasjonen.

Modellen til Sanofi-Aventis er ikke validert, men Legemiddelverket vil påpeke at enkelte parametere i modellen er svært usikre. Vi har gjennom scenarioanalyser vist at IKER er sensitiv for endringer i antagelsen om 100 % vedvarende behandlingseffekt av dupilumab og for endringer i (for høy) livskvalitet i forhold til generell befolkning. Dermed kan IKER estimert av Sanofi-Aventis være underestimert. Norske kliniske eksperter som har kommet med kriterier for initiering og seponering av behandling med dupilumab, foreslår at dupilumab doseintervallet kan økes fra 2 til 4 uker dersom pasienten har god respons etter 12 doser. En endring fra 2- til 4-ukers-intervall gir svært stor reduksjon av IKER (se Tabell 13) og budsjettkonsekvensene, men det var ikke mulig å samtidig justere for endringer i effektdata i modellen. Preparatomtalen anbefaler ikke 4-ukers doseringsintervall ved CRSwNP. Prøveseponering i klinisk praksis vil også kunne bidra til lavere behandlingstkostnader for dupilumab.

De norske kliniske ekspertene som har kommet med forslag til start- og stoppkriterier har anslått at det vil være omtrent 250 norske pasienter med CRSwNP årlig som vil ha størst behov og være aktuelle for behandling med dupilumab etter kriteriene som er utarbeidet. De påpeker at det er svært vanskelig å anslå hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for dupilumab, og at antallet på 250 pasienter per år i beste fall er «kvalifisert gjetning». Med utgangspunkt i at det vil være 250 pasienter årlig som er

aktuelle for behandling med dupilumab, har Legemiddelverket estimert en årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. ■ millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettkonsekvens (dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser).

Statens legemiddelverk, 26-08-2022

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Maria Lexberg  
David Mwaura  
Kristie van Lieshout  
Angeliki Louiza Politi

## Referanser

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Bihulebetennelse, kronisk 2022 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/ore-nese-hals/tilstander-og-sykdommer/nese-og-bihuler/bihulebetennelse-kronisk>].
2. Norsk legemiddelhandbok. T11.1.2.2 Kronisk rhinosinusitt 2022 [Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T11.1.2.2/Kronisk\\_rhinosinusitt](https://www.legemiddelhandboka.no/T11.1.2.2/Kronisk_rhinosinusitt)].
3. Norsk forening for otorhinolaryngologi h-oh. Kronisk bihulebetennelse (kronisk rhinosinusitt) 2022 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-otorhinolaryngologi-hode-og-halskirurgi/veileder-for-ore-nese-halsfaget/rhinologi/kronisk-bihulebetennelse-kronisk-rhinosinusitt/>].
4. Lommelegen. Kronisk bihulebetennelse 2022 [Available from: <https://www.lommelegen.no/%C3%B8re-nese-og-hals/artikkel/kronisk-bihulebetennelse/68926812>].
5. Norsk helseinformatikk. Kronisk bihulebetennelse 2022 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/orenesehals/bihulene/bihulebetennelse-kronisk/>].
6. Wang M, Bu X, Luan G, Lin L, Wang Y, Jin J, et al. Distinct type 2-high inflammation associated molecular signatures of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma. *Clinical and translational allergy*. 2020;10(1):1-14.
7. Norsk helseinformatikk. Type 2 inflammasjon 2022 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/lunger/astma/type-2-inflammasjon/?page=2>].
8. Helsebiblioteket.no. NSAIDs-overfølsomhet - praktisk veileder i håndtering av NSAIDs-overfølsomhet 2022 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/nsaids-overfølsomhet-praktisk-veileder-i-handtering-av-nsaidsoverfølsomhet>].
9. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(4):1061-70. e3.
10. Håkansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*. 2014;28(5):383-7.
11. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(3):1133-41.
12. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, Amand C, Mannent L, Amin N, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2019;129(9):1969-75.
13. European Medicines Agency. Dupixent-H-C-4390-II-0017: EPAR - Assessment report - Variation 2019 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>].

14. Nye metoder. Innspill fra spesialisthelsetjenesten til metodevurderingen (14.04.2021). 2021.
15. Song W-J, Lee J-H, Won H-K, Bachert C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in older adults: clinical presentation, pathophysiology, and comorbidity. *Current allergy and asthma reports*. 2019;19(10):1-8.
16. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott C. The socioeconomic cost of chronic rhinosinusitis study. *Rhinology*. 2020;58(2):112-25.
17. Lourijzen E, Fokkens W, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020;58(3):213-7.
18. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The journal of allergy and clinical immunology: In practice*. 2016;4(4):565-72.
19. European Medicines Agency. Preparatomtale Dupixent 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_no.pdf)].
20. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings P, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58:1-464.
21. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.
22. European Medicines Agency. Preparatomtale Mometasone Sandoz 2022 [Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Sp/10-7714.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Sp/10-7714.pdf)].
23. Lee SE, Hopkins C, Mullol J, Msihid J, Guillemin I, Amin N, et al. Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies. *Allergy*. 2022.
24. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, et al., editors. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International forum of allergy & rhinology*; 2021: Wiley Online Library.
25. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(2):377-88.
26. Ariëns LF, van der Schaft J, Spekhorst LS, Bakker DS, Romeijn GL, Kouwenhoven TA, et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(4):1000-9.
27. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *American journal of clinical dermatology*. 2020;21(4):567-77.
28. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Tohda Y, Langton D, et al. Late breaking abstract-dupilumab long-term safety and efficacy in patients with asthma: LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. *Eur Respiratory Soc*; 2020.

29. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–7. *Medical Decision Making*. 2012;32(5):733-43.
30. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrimel MG, et al. Cost utility analysis of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2021;131(1):E26-E33.
31. Sykehusinnkjøp. TNF BIO 2022 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio#anbefalinger--avtaleprodukter>].
32. Sykehusinnkjøp. Alvorlig astma 2022 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/alvorlig-astma#anbefalinger--avtaleprodukter>].



## Appendiks 1 Budsjettberegninger

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket har kun beregnet legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne omgang siden vi ikke har validert modellen til Sanofi-Aventis.

### Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Utvalget av norske kliniske eksperter som har kommet med forslag til start- og stoppkriterier har anslått at det vil være omtrent 250 norske pasienter med CRSwNP årlig som vil ha størst behov og være aktuelle for behandling med dupilumab, basert på kriteriene. De påpeker at det er svært vanskelig å anslå hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for dupilumab, og at antallet på 250 pasienter per år i beste fall er «kvalifisert gjetning». I fravær av kilder for et sikrere estimat, har Legemiddelverket beregnet budsjettkonsekvenser for 250 norske pasienter årlig.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Dupixent (dupilumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 14. Dette gjelder for situasjonen der Dupixent (dupilumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 15. Denne forenklete fremstillingen forutsetter dermed at antall pasienter som avslutter behandlingen er omtrent likt antall nye pasienter som settes på behandlingen hvert år.

Tabell 14 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Dupixent og BSC over den neste femårs-perioden – dersom Dupixent tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent (dupilumab) + BSC	250	250	250	250	250
BSC	0	0	0	0	0

Tabell 15 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Dupixent og BSC over den neste femårs-perioden – dersom Dupixent IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent (dupilumab) + BSC	0	0	0	0	0
BSC	250	250	250	250	250

### Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger som følge av:

- Kun legemiddelkostnader av behandling med Dupixent og BSC (spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett).

Anbefalt dose av dupilumab (Dupixent) til voksne pasienter er en innledende dose på 300 mg etterfulgt av 300 mg gitt annenhver uke. En ferdigfylt penn eller sprøyte med en styrke på 300 mg koster 7 910 NOK per stykk (maksimal AUP inkludert mva.). Dette resulterer i årlige legemiddelkostnader på 206 361 NOK (maksimal AUP inkludert mva.). Dersom legemiddelprisen baseres på konfidensiell rabattert pris (LIS AUP inkludert mva.) for dupilumab er den årlige legemiddelkostnaden [REDACTED] NOK.

I Sanofi-Aventis' analyse består legemiddelkostnader for BSC av kostnader knyttet til bruk av kortikosteroider og antibiotika. Kostnader for behandling med nasale kortikosteroider har ikke blitt inkludert. Legemiddelverket bruker de samme BSC-kostnadene som i Sanofi-Aventis sin base caseanalyse, men inkluderer kostnaden for langvarig lokalbehandling med kortikosteroider i form av nes spray (budesonid). Vi antar like kostnader i begge behandlingsarmer, basert på at bruk av nasale kortikosteroider var lik i begge armer i SINUS-studiene. Vi har ikke vurdert eller validert ressursbruk i Sanofi-Aventis sin base caseanalyse inngående.

Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert. Estimerte legemiddelkostnader per år, per pasient vises i tabellen under.

Tabell 16 Årlige legemiddelkostnader per pasient.

Årlig legemiddelkostnad	
Dupixent (dupilumab) + BSC	207 623*
BSC	1 288*

\*For BSC-kostnadene som hentes fra modellen er det brukt den gjennomsnittlige årskostnaden i år 1-5.

### **Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten**

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for behandling med Dupixent og BSC (maks AUP, inkludert mva. og uten diskontering) er presentert i Tabell 17.

*Tabell 17 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av behandling med Dupixent (dupilumab). Avrundet til nærmeste 100 000 NOK.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent (dupilumab) blir innført	52 000 000	52 000 000	52 000 000	52 000 000	52 000 000
Dupixent (dupilumab) blir ikke innført	300 000	300 000	300 000	300 000	300 000
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>51 700 000</b>	<b>51 700 000</b>	<b>51 700 000</b>	<b>51 700 000</b>	<b>51 700 000</b>

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det har blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Dupixent (dupilumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 52 millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket anser størrelsen på populasjonen som vil være aktuell for dupilumab som svært usikker som igjen fører til usikkerhet vedrørende budsjettkonsekvenser.

#### Scenarioanalyse – budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har også beregnet budsjettkonsekvenser for et scenario der dupilumabkostnadene etter 12. dose baseres på et 4-ukers-doseringsintervall i stedet for et 2-ukers-intervall, slik de norske kliniske ekspertene foreslår for pasienter med god respons. Den totale årlige budsjettkonsekvensen blir da på ca. 25,8 millioner NOK inkludert mva. Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■ millioner NOK. Legemiddelverket vil påpeke at 4-ukers-doseringsintervallet ikke er anbefalt i preparatomtalen, og vil kun gjelde for pasienter med god respons, og ikke alle slik det er beregnet her. Det er usikkert hvor stor andel av pasientene som vil oppleve god nok effekt og som vil kunne behandles med 4-ukers-doseringsintervall.

## Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

**Sanofi is grateful for the opportunity to comment on the draft assessment report for dupilumab, for the treatment of Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), received from the Norwegian Medicines Agency (NoMA)**

### Unmet need

Sanofi would like to take this opportunity to emphasise on the unmet need for CRSwNP, driven by persistent Type 2 inflammation. There is a significant unmet need for safe and effective long-term treatment options targeting the Type 2 inflammation pathway for severe patients who failed or are intolerant/contraindicated to systemic corticosteroids (SCS) and/or surgery. Patients with inadequately controlled severe CRSwNP experience debilitating chronic symptoms that lead to impaired health-related quality of life (HRQoL), recurrent surgeries and a substantial direct and indirect burden to the healthcare system and society, often worsened by comorbid asthma and/or other Type 2 diseases.

Untreated severe CRSwNP is associated with increased risk of complications that can affect vision due to pressure on the eyes/optic nerve, and bacterial infections in the sinuses that can spread to eyes and brain. Recurrent surgeries or frequent use of systemic corticosteroid (which is the current treatment for severe CRSwNP) is associated with risk for severe complications (1).

### Patient population

Sanofi is in agreement with the Norwegian specialist group that dupilumab should be reserved to the more severe patients. It has been estimated that approximately 250 severe CRSwNP patients annually would be eligible for treatment with dupilumab in Norway. The Danish registry study indicates a slightly lower annual severe CRSwNP patient population eligible for dupilumab to 120 in Denmark (2). The Danish Medicine Council (DMC) have in their evaluation of dupilumab for CRSwNP estimated the number of severe CRSwNP patients in need of dupilumab to be 240 the first year, and then 120 patients annually the following years.(1)

As emphasized in the report by NoMA, despite the study population not being fully aligned with the expected Norwegian clinical practice population eligible for treatment with dupilumab (as per the Norwegian specialist group), the study results show consistency across different patient characteristics. Thereby, it can be expected that the sub-population including the more severe patients being treated with dupilumab in clinical practice, will have a similar effect to that in the SINUS studies, if not even better. Note also, that the ICER is lower for the more severe patients in the economic model.

### Dupilumab

Dupilumab is the first approved (EMA approval October 2019) and the only biologic recommended by the clinical guidelines (EPOS 2020) for the long-term treatment of adult patients with inadequately controlled severe CRSwNP. Dupilumab is currently the only biologic targeting type 2 inflammation and provides rapid, consistent, and comprehensive benefit over SoC and is associated with:

1. Improvements in all measures of disease outcomes (e.g. nasal polyp size, nasal congestion, loss of smell)
2. Improvements in health-related quality of life
3. Reduction in the need for SCS and/or surgery

These benefits are also observed in adult patients with severe CRSwNP with comorbid asthma and those who previously failed surgery. Dupilumab significantly improves the lung function and asthma control in patients with comorbid asthma.

### Long term efficacy data

CRSwNP often coexists with asthma (3-4); asthma affects around 40% of patients with CRSwNP (5-9), and CRS affects up to half of those with asthma (9-10). CRSwNP patients with asthma as comorbidity have a higher disease burden with

more severe or refractory disease and worse health-related quality of life, nasal obstruction, loss of smell, poor asthma control and NSAID-exacerbated respiratory disease. (11-13)

We currently have no data to share on the efficacy or safety beyond 52 weeks for patients with CRSwNP treated with dupilumab. However, a subgroup of patients with asthma and self-reported comorbid CRS with or without NP from the QUEST trial have been followed for up to 148 weeks in the open label extension trial, TRAVERSE (14). Overall safety for the full patient population in TRAVERSE has been described (14) and was consistent with the known dupilumab safety profile (15). A data extraction (Sanofi, data on file) from the clinical study report on the CRS subpopulation with or without NP is consistent with what has been previously published (16) and shows no new safety signals for this population (Clinical Study Report TRAVERSE, data on file).

Ongoing long-term extension trials and real world registries are expected to provide longer term data on both safety and efficacy of dupilumab in patients with CRSwNP. The Dutch patient registry PolyREG (17) a real-life, prospective observational cohort, aims to evaluate the therapeutic efficacy of add-on dupilumab as the primary biological therapy in an adult CRSwNP-population ( $\geq 18$ y). Data up to 84 weeks is expected to be published soon.

Furthermore, a study assessing long-term outcomes of dupilumab treatment in adult patients with CRSwNP is currently ongoing with an estimated completion date of August 2026. This will provide 3-year data on efficacy and safety in this patient population (18).

#### **Norwegian clinical experts and Patient organisations**

Several Norwegian clinical experts are expressing the need for dupilumab treatment in patients with severe CRSwNP, and comment that there is a high unmet need for this patient group in their input to the reimbursement evaluation for dupilumab ([link](#)). Norwegian clinical experts are also expressing their concerns for patients with severe CRSwNP with need of recurrent costly surgeries. Recurrent surgeries are associated with high risk in today's SOC ([link](#)). A higher frequency of surgeries could result in complications such as bleeding, infections and cerebral spinal fluid leakage.

The Norwegian patient organization LHL shares the clinical experts concern regarding SoC for patients with severe CRSwNP in Norway today and are also emphasizing the severity for this patient group ([link](#)).

#### **Neighboring countries with recent National Reimbursement Decision**

In Finland, dupilumab is reimbursed for CRSwNP patients as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adults with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and surgery do not provide adequate disease control, and who have bilateral nasal polyps with NPS score of at least 5 (on scale 0-8) and have impaired quality of life (SNOT22 score at least 40). The reimbursement is valid from June 1<sup>st</sup>.

In Denmark, dupilumab is reimbursed for CRSwNP patients with evidence of Type II inflammation, bilateral polyps in the nose and sinuses, have undergone at least one FESS operation (or could not tolerate this) within the last 3 years, and received optimal local treatment for a minimum of 3 months before starting biologic treatment. Additionally, patients need to fulfil at least 3 of the following criteria:

- Need for systemic corticosteroid therapy (at least 2 treatments per year or low dose) treatment for more than 3 months, or systemic corticosteroid treatment is contraindicated).
- Significantly reduced quality of life (SNOT-22 score  $\geq 50$ )
- Significantly impaired sense of smell
- Nasal polyp score of at least 2 on each side (minimum total score of 5)
- Diagnosed with asthma (which requires inhaled steroid)

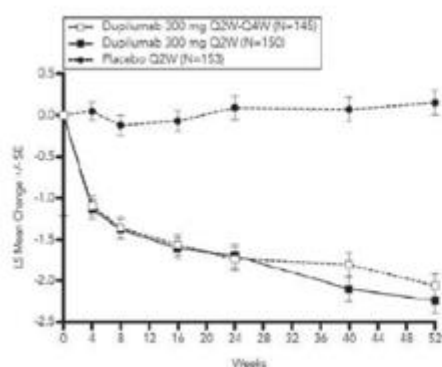
The reimbursement is valid from November 1<sup>st</sup>.

#### **Prolonged dosing intervals**

Comparing nasal polyp score (NPS) change from baseline from week 24 to week 52 in SINUS-52 trial, group A (q2w) and group B (q4w) showed progressive improvement over time for both groups (Figure 1). Keeping in mind

that the SINUS-52 study was not powered to compare the q2w to the q4w dupilumab treatment regimens, the magnitude of additional improvements observed for NPS from week 24 to week 52 were numerically greater in patients who continued the dupilumab 300 mg q2w regimen (group A) than in those who switched to a dupilumab 300 mg q4w (group B); NPS was  $-0.53$  for group A and  $-0.31$  for group B (19). Additionally, for the endpoint Lund-MacKay (LMK) computed tomography (CT) scan scores, numerical differences were revealed (LMK CT scan score was  $-1.37$  for group A and  $-0.62$  for group B), whereas no differences were found for nasal congestion and for the other secondary endpoints (19).

**Figure 1: NPS over time in SINUS-52**



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

In its report the Danish Medicine Council (DMC) states the following regarding prolonged dosing interval (20): The clinical expert committee believes that dose reduction can be considered if the patient has an effect of the treatment at 24 weeks. The DMC is aware that dupilumab has been given an EMA indication (21) for a treatment regimen every 2 weeks, which is why the dose reduction by extending the treatment interval is off label.

Furthermore, the DMC has estimated that 40% of patients on dupilumab will be eligible for q4w, 40% will be on q2w, 10% of patients will stop treatment due to sustained remission and 10% will stop treatment due to lack of efficacy (DMC report)

A suggestion for increased dosing interval is also included in the Norwegian treatment recommendations for CRSwNP; if patient respond well after 12 doses (i.e. 24 weeks of treatment), the treatment interval may be increased to 4 weeks.

### **Conclusion**

Dupilumab is the first approved (EMA approval October 2019) and the only biologic recommended by clinical guidelines (EPOS 2020) for the long-term treatment of adult patients with type 2 inflammation and inadequately controlled severe CRSwNP. Several Norwegian clinical experts are expressing an unmet need for dupilumab as a treatment option in patients with severe CRSwNP to reduce the time, cost, frequency and risk associated with multiple surgeries. The Norwegian treatment recommendations for severe CRSwNP (developed by the Norwegian specialist group) is highly similar to what is proposed in Denmark and would limit the use of dupilumab to only the most severe CRSwNP patients. Sanofi agrees with limiting dupilumab to the more severe CRSwNP patients.

## References

- 1) ([https://medicinraadet.dk/media/pqenajmp/bilag-til-medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-behandling-af-sv%C3%A6r-crswnp-vers-2-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/pqenajmp/bilag-til-medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-behandling-af-sv%C3%A6r-crswnp-vers-2-0_adlegacy.pdf))
- 2) Eriksen PRG, Jakobsen KK, Aanæs K, Backer V, von Buchwald C. The potential role of biological treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a nationwide cohort study. *Rhinology*. 2021;59(4):374-379. doi:10.4193/Rhin20.480
- 3) Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(2):337-43.e6.
- 4) Bachert C, Zhang N, Holtappels G, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(5):962-8, 8.e1-6.
- 5) Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019;57(1):32-42.
- 6) Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res*. 2018;19(1):129-.
- 7) Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, et al. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(4):373-7.
- 8) Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(4):1061-70. e3.
- 9) Benjamin MR, Stevens WW, Li N, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in an Academic Setting. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(3):1010-6.
- 10) Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67(1):91-8.
- 11) Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, Amand C, Mannent L, Amin N, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope*. 2019;129(9):1969–1975. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 12) Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638–1650. [PubMed] [Google Scholar]

- 13) Sella GCP, Tamashiro E, Sella JA, Aragon DC, Mendonca TN, Arruda LKP, et al. Asthma Is the dominant factor for recurrence in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):302–309. [PubMed] [Google Scholar] van der Lans RJ, Fokkens WJ, Adriaensen G et al Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur J Allergy and Clin Immunol.* Oct 2021 <https://doi.org/10.1111/all.15134>
- 14) Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Clinical Trial Lancet Respir Med.* 2022 Jan;10(1):11-25.
- 15) Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
- 16) Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):527–539. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.016.
- 17) R.J.L. van der Lans, W.J. Fokkens, Adriaensen GFJ et al. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2022 Feb;77(2):670-674. doi: 10.1111/all.15134. Epub 2021 Oct 18.
- 18) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04959448?term=Dupilumab&cond=Nasal+Polyps&draw=3&rank=12>
- 19) Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results from two multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638- 50.
- 20) (<https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/dupilumab-dupixent-kronisk-rhinosinuitis-med-naesepolypper-crswnp>)
- 21) European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Dupixent. 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-eparproduct-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-eparproduct-information_en.pdf)