

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



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

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

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

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

### Dokumentoplysninger

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

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

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



# Indholdsfortegnelse

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

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

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



# 1. Begreber og forkortelser

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



## 2. Introduktion

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

### 2.1 Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

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

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

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

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

### 2.2 Dupilumab

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



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

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

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

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

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

## 2.3 Nuværende behandling

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

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

---

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



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

### **Behandling af svær CRSwNP**

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

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

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

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

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

---

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

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



## 3. Kliniske spørgsmål

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

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

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

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

#### *Intervention*

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

#### *Komparator*

Placebo med fortsat brug af intranasal kortikosteroid to gange dagligt.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.2 Effektmål

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

---

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





Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

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

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

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

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### *Bivirkninger*

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

Fagudvalget ønsker nedenstående opgørelser for bivirkninger.

#### Alle bivirkninger

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

#### Gennemgang af bivirkningsprofil

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



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

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### *Livskvalitet*

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

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

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

#### *Sygdomsbyrde*

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

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



## 4. Litteratursøgning

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

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

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

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

### Kriterier for litteratursøgning

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

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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



## 5. Den endelige ansøgning

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

### Studier og resultater

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

### Statistiske analyser

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



### **Metaanalyser**

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

### **Narrative analyser**

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

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

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

### **Sundhedsøkonomiske analyser**

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

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



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

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

## 6. Evidensens kvalitet

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

## 7. Andre overvejelser

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

Fagudvalget ønsker, at ansøger derudover indsender følgende:

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



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

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 9. Referencer

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Epos 2020. *Off J Eur Int Rhinol Soc Confed Eur ORL-HNS*. 2020;Suppl 29:1–464.
2. Lange B et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):474–80.
3. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* [internet]. 2005;60(2):233–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647046>
4. Dansk Selskab for Otolaryngologi H og H. Kronisk rhinosinuitis med og uden nasal polypose. 2015.
5. Frendø M, Håkansson K, Schwer S, Rix I, Ravn AT, Backer V, et al. Asthma in Ear, Nose, and Throat Primary Care Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):e67–71.
6. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49(4):7.
7. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14.
8. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Dupixent. :1–22. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige. 2020.
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab som standardbehandling til moderat til svær atopisk eksem. 2018;2–3. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0_adlegacy.pdf)
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab som mulig standardbehandling til svær astma. 2020;2–3. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/vfcje4tp/medicinraadets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-svaer-astma-vers-1-0_adlegacy.pdf)
12. Lange B, Thilsing T, Al-kalemji A, Baelum J, Martinussen T, Kjeldsen A. The Sino-Nasal Outcome Test 22 validated for Danish patients. *Dan Med Bull*. 2011;58(2):A4235.
13. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* [internet]. 2016;54(2):129–33. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017484>





# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende inflammatoriske lidelser i næse og bihuler

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Christian von Buchwald <i>Professor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- og Halskirurgi
Medlemmer	Udpeget af
Margaret Malgorzata Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Kristian Bruun Petersen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Anette Drøhse Kjeldsen <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Migle Skumaniene <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Sebastian Lund Karlsson <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Zandra Nymand Ennis <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Camilla Sofie Jørgensen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Johannes Martin Schmid <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Allergologi
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Lungemedicinsk selskab
Christiane Holbæk Haase <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Gitte Hanstad <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Betina Hjorth <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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



# 11. Versionslog

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