

Medicinrådets samling af  
vurderinger af lægemidler  
til svær kronisk  
rhinosinuitis med  
næsepolypper

# Beh



## 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.

Medicinrådets behandlingsvejledninger indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	26. oktober 2022
-------------------------	------------------

<b>Dokumentnummer</b>	156025
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.1
-----------------------	-----

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 26. oktober 2022



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets vurdering vedrørende lægemidler til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper .....</b>	<b>4</b>
1.1	Dupilumab vs. mepolizumab.....	6
1.2	Øvrige forhold .....	7
1.2.1	Opstartskriterier for behandling med biologiske lægemidler:.....	7
1.2.2	Monitorering af effekt .....	7
1.2.3	Skift ved manglende effekt .....	8
1.2.4	Skift i tilfælde af ændringer i priserne og nyt rekommanderet førstevalg .....	8
1.2.5	Dosisreduktion .....	8
1.2.6	Kriterier for seponering .....	8
<b>2.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>10</b>
2.1	Kronisk rhinosinuitis med næsepolypper .....	10
2.1.1	Svær CRSwNP .....	10
2.2	Nuværende behandling .....	11
2.2.1	Lægemidlerne .....	12
<b>3.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag .....</b>	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>16</b>
<b>5.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>17</b>
<b>6.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>19</b>



# 1. Medicinrådets vurdering vedrørende lægemidler til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper

Med dette dokument samler Medicinrådet den evidens, som er gennemgået i forbindelse med anbefalingerne af dupilumab og mepolizumab, og som ligger til grund for ligestillingen af de to lægemidler. Alle oplysningerne har tidligere været tilgængelige på Medicinrådets hjemmeside, men samles nu i et fælles dokument, så klinikere, patienter og andre interessenter kan danne sig et hurtigt overblik over området.

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

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

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



**Tabel 1-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til svær CRSwNP, som ikke har opnået tilstrækkelig effekt af funktional endoskopisk sinuskirurgi og/eller behandling med systemisk kortikosteroid.**

	Lægemiddel
Anvend til 80 % af populationen*	Dupilumab 300 mg, hver 2. uge**. Mepolizumab 100 mg, hver 4. uge.
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

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

\*\*Der foreligger evidens for behandlingseffekt ved administration hver 4. uge. Dupilumab har jf. EMAs produktresumé indikation til et behandlingsregime hver 2. uge. Forlængelse af dosisintervallet til hver 4. uge kan overvejes, hvis den behandlende læge vurderer, at der er klinisk rationale herfor.

Medicinrådet vurderer, at en mindre andel af patienterne grundet særlige individuelle hensyn, kan have større gavn af ét specifikt lægemiddel. Medicinrådet vurderer, at dette maksimalt drejer sig om 20 %, hvorfor anvendelsesprocenten sættes til 80 % (dette beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen).

## Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

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

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



## 1.1 Dupilumab vs. mepolizumab

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

### *Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Sammenligningen mellem dupilumab og mepolizumab har fokuseret på lægemidlernes effekt på effektmålene nasal polyp score samt livskvalitet. Medicinrådet har vurderet, at både dupilumab og mepolizumab har effekt for patienter med svær CRSwNP baseret på disse to effektmål uden at medføre væsentlige bivirkninger sammenlignet med standardbehandling alene. Effekt på patienternes lugtesans er dog en relevant overvejelse, som har haft indvirkning på fastsættelse af anvendelsesprocenten.

### *Evidensens kvalitet*

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

### **Patientværdier og præferencer**

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



## 1.2 Øvrige forhold

### 1.2.1 Opstartskriterier for behandling med biologiske lægemidler:

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

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

Patienterne skal have:

- bilaterale polypper i næse og bihuler.
- gennemgået mindst én FESS-operation herfor (eller ikke kunne tåle dette) indenfor de seneste tre år.
- tegn på, at patientens sygdom involverer type 2-inflammation<sup>1</sup>.
- modtaget optimal lokalbehandling i minimum tre måneder før opstart af biologisk behandling, forstået som nasal steroid to gange dagligt (medmindre dette er kontraindiceret) forudgået af næseskyllning og uden tilstrækkelig effekt.

Ovenstående kriterier, skal alle være opfyldt.

Desuden skal patienterne opfylde 3 af nedenstående 5 kriterier:

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

### 1.2.2 Monitorering af effekt

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

---

<sup>1</sup> Der henvises til EPOS2020 ift. hvilke test, der kan benyttes.



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

**Tabel 1-2. Effektkriterier ved biologiske lægemidler til svær CRSwNP**

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

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

### 1.2.3 Skift ved manglende effekt

Hvis patienten ikke har opnået respons ved 2 ud af 4 ovenstående kriterier i tabel 1-2 efter 24 ugers behandling, kan skift til et andet lægemiddel med en anden virkningsmekanisme overvejes. Effekten efter skift skal monitoreres jf. ovenstående beskrivelse.

### 1.2.4 Skift i tilfælde af ændringer i priserne og nyt rekommanderet førstevalg

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

### 1.2.5 Dosisreduktion

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

### 1.2.6 Kriterier for seponering

Behandling skal seponeres, hvis patienten:

- vurderes at have brug for behandling med systemisk kortikosteroid og/eller re-operation.





- ikke har opnået respons ved 2 ud af 4 ovenstående kriterier i tabel 1-2 (og skift fra lægemiddel med anden virkningsmekanisme er forsøgt, eller det er vurderet, at et sådant skift ikke vil have effekt).
- er forsøgt dosisreduceret men oplevede aftagende behandlingseffekt, som ikke forbedredes ved genoptagning af fuld dosis.

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



## 2. Baggrund

### 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 [2]. CRS kan forekomme uden (CRSwNP) og med næsepolypper (CRSwNP). Prævalensen af CRSwNP har været vanskelig at vurdere, da der er forskellige tilgange til diagnosen. En opgørelse har vist, at prævalensen varierer imellem 1,2-3,6 % i forskellige lande baseret på sammenlignelige og internationalt anerkendte symptomkriterier [3]. Det skønnes, at ca. 4 % af den danske befolkning (ca. 190.000) er diagnosticeret med CRSwNP [4]. Sværhedsgraden af sygdommen varierer dog meget, og antallet af patienter med svær CRSwNP er væsentligt lavere. Gennemsnitsalderen i en CRSwNP-patientpopulation er opgjort til ca. 50 ± 18 år med en tendens til, at forekomsten af næsepolypper stiger med alderen. Varigheden af nasale symptomer i samme population blev opgjort til ca. 22 ± 16 år [5].

Årsagen til CRS er multifaktoriel, men den hyppigste årsag er type 2-inflammation. Mange patienter med CRSwNP har dertil andre sygdomme medieret af type 2-inflammation, f.eks. har ca. 65 % af patienterne, som blev tilbudt en FESS-operation, ligeledes astma [6].

Symptomer på CRSwNP omfatter sekretion fra næsen fortil og bagtil i svælget, nedsat luftpassage eller tilstoppet næse, delvist eller komplet tab af lugtesansen og trykken/smerter omkring pande, næse eller øjne [2]. To eller flere af de nævnte symptomer skal have været til stede i mere end tre måneder, for at diagnosen CRSwNP kan stilles, og mindst ét af symptomerne skal være sekret eller nedsat luftpassage gennem næsen [7].

#### 2.1.1 Svær CRSwNP

Ift. definition af svær CRSwNP tager Medicinrådet udgangspunkt i European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS2020). Heri fremgår det, at en patientrapporteret VAS-score (Visuel Analog Skala)  $\geq 7$  (skalaen går fra 0-10, hvor 10 er størst tænkelige sygdomsbyrde) indikerer, at patienten har svær CRSwNP [2]. Dette er sammenligneligt med en SNOT-22 score på  $\geq 50$  for patienter med CRSwNP, som er det måleredskab, der hyppigst benyttes i dansk klinisk praksis [8].

Udover ovennævnte symptomer for CRSwNP, som kan være svært generende for patienterne, er svær CRSwNP associeret med nedsat livskvalitet, indvirkning på patienternes sociale liv og arbejdsfravær [9]. I denne opgørelse fremgår, at CRSwNP-patienter i gennemsnit scorer 10-20 % lavere på de otte subskalaer af SF-36 livskvalitetsopgørelsen. Dertil rapporterer halvdelen af CRSwNP-patienter, at de oplever arbejdsfravær grundet deres sygdom, hvoraf ca. 25 % rapporterer over 8 dages fravær indenfor det seneste år [9].

Patienterne oplever ofte søvnbesvær og væsentlig nedsat kvalitet af nattesøvn grundet generende mundrespiration (betinget af lukket næse) og øget sekretion fra næsen (både



fortil og i hals, hvilket medfører hoste), som er medvirkende til den reducerede livskvalitet, patienterne oplever. Dertil kommer, at patienterne grundet vejrtrækningsbesvær har problemer med at udføre hverdagsaktiviteter, såsom sportsudøvelse og seksuelle aktiviteter. Patienter med svær CRSwNP er dermed påvirket af deres sygdom i udpræget grad. Flere opgørelser påpeger, at patienter med svær CRSwNP har en reduceret livskvalitet på linje med patienter med andre kroniske sygdomme, såsom Parkinsons (første år efter diagnose), astma, leddegigt og nyresygdomme, hvor patienten modtager hæmodialyse [9,10].

Ved ubehandlet svær CRSwNP er der dertil risiko for udvikling af alvorlige komplikationer, såsom påvirkning af synet grundet tryk på øjne/synsnerve og bakterielle infektioner fra bihulerne, som kan sprede sig til øjne og hjerne. Gentagen kirurgi eller hyppig systemisk kortikosteroidbehandling (som er den nuværende behandling for svær CRSwNP) er desuden forbundet med risiko for alvorlige komplikationer (ses hos ca. 1 % af opererede patienter, se afsnit 3.3 for beskrivelse af standardbehandling).

## 2.2 Nuværende behandling

Behandling af CRSwNP er symptomlindrende, da helbredelse oftest ikke er muligt. Formålet med behandlingen er at reducere mængden af symptomer og sværhedsgraden heraf. Der foreligger god evidens for behandling med kortikosteroider, både lokalt i næsen og systemisk [7]. I betragtning af, at CRSwNP er en kronisk tilstand, bør de kortvarige fordele ved systemisk kortikosteroidbehandling dog vægtes mod de velkendte langsigtede bivirkninger. Derudover har næseskylning (nasal lavage) ofte en symptomlindrende effekt [7].

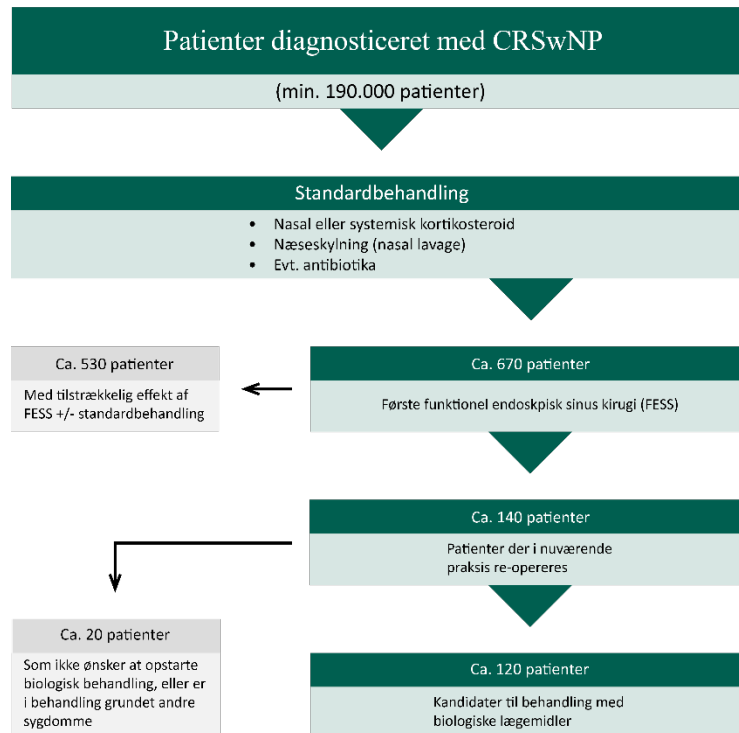
Patienter, som ikke responderer på ovennævnte medicinske behandling eller hurtigt oplever tilbagefald i sygdommen, får tilbudt operation, hvor næsepolypperne fjernes, og bihulerne åbnes (funktionel endoskopisk sinus kirurgi, FESS) [2] [7]. Der er tale om et målrettet og velafgrænset indgreb (anatomisk 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 [2]. Klinisk erfaring viser, at det efter den første FESS-operation kan være nødvendigt for en mindre gruppe patienter at modtage behandling for refraktær sygdom. Dette består i dansk klinisk praksis af re-operation og/eller systemisk kortikosteroid. Dette kan blive nødvendigt, selv når den første FESS er udført hensigtsmæssigt<sup>2</sup>. Et studie med dataudtræk fra Landspatientregistret fra perioden 2012-2018 viser, at ca. 670 patienter årligt i Danmark får foretaget FESS for første gang på grund af CRSwNP [11], se figur 1.

---

<sup>2</sup> Dvs. ved fuld bedøvelse med fjernelse af næsepolypper i begge sider af næsen med nedtagning af sibensceller og åbning til kæbehulerne.



Figur 1



### 2.2.1 Lægemidlerne

Dupilumab (Dupixent) er et fuldt humaniseret monoklonalt IgG4-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 cytokinsignaleren fra både IL-4 og IL-13, forventes en bedring ved lidelser, der er drevet af type 2-inflammation.

Mepolizumab (Nucala) er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod interleukin-5 (IL-5). IL-5 spiller en central rolle i induktionen af type 2-inflammatorisk respons ved at fremme produktionen samt aktiviteten af eosinofile granulocytter. Mepolizumab binder IL-5, hvormed binding af IL-5 til IL-5-receptoren forhindres. Dermed forhindres aktivering af IL-5 receptoren på trods af forhøjede IL-5 niveauer.

## 3. Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede, vurderer Medicinrådet i det kliniske sammenligningsgrundlag nedenfor, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.



Medicinrådet mener ikke, at der på baggrund af tilgængelige data, er klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne dupilumab og mepolizumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet ovenfor. Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, hvor der gælder særlige hensyn, hvor klinikerne skal kunne vælge den behandling de vurderer, vil have størst effekt på de pågældende symptomer. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højst udgør 20 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 80 % af patienterne.

Den forventede behandlingstid er stadig ikke dokumenteret for patienter i behandling med biologiske lægemidler for svær CRSwNP. Derfor har Medicinrådet valgt, at sammenligningsperioden i det kliniske sammenligningsgrundlag er 2 år, da patienter, der opnår vedvarende respons, forsøges seponeret efter 2 år.

Dupilumab administreres hver 2. uge, hvorimod mepolizumab administreres hver 4. uge. Der foreligger dog evidens for, at patienter har effekt af dupilumab, uanset om dette administreres hver 2. eller hver 4. uge. Fagudvalget vurderer, at 100 % af patienterne, som modtager dupilumab og har effekt heraf, kan forsøges dosisjusteret efter de første 24 ugers behandling. Fagudvalget estimerer, at op mod 90 % af de patienter, der forsøges dosisjusteret, kan fortsætte med den laveste doseringsfrekvens. Medicinrådet er opmærksomt på, at farmakokinetiske analyser viser et fald i dalværdierne efter overgang til behandling hver 4. uge. Dermed kan det ikke udelukkes, at nogle patienter ikke vil have lige så god effekt ved behandling hver 4. uge, som hvis de blev behandlet hver 2. uge. Derfor inkluderer det kliniske sammenligningsgrundlag forskellige analyser med dosisreduktion (scenarier hvor hhv. 40 og 90 % af patienterne, kan behandles vedvarende med dosisreduktion) og uden dosisreduktion. Dupilumab har jf. EMAs produktresumé indikation til et behandlingsregime hver 2. uge. Forlængelse af dosisintervallet til hver 4. uge kan overvejes, hvis den behandlende læge vurderer, at der er klinisk rationale herfor.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor. Medicinrådet antager, at omkostninger til opstart, monitorering og bivirkninger er ens for de to lægemidler, hvorimod der potentielt er forskelle vedr. administrationsfrekvens som beskrevet. Grundet disse forskelle bliver der udarbejdet en omkostningsanalyse, og rækkefølgen i en kommende lægemiddelrekommandation for de to behandlinger bliver baseret på lægemiddelpriser og resultatet af omkostningsanalysen.

Behandlingen gives subkutant. Fagudvalget forventer, at patienterne kan lære at selvadministrere, hvorefter behandlingen kan foretages af patienten selv. Fagudvalget estimerer, at der er ca. 10 % af patienterne, som ikke kan/vil selv-administrere behandlingen, som dermed vil møde på hospitalet til behandlinger. Fagudvalget vurderer dog, at der vil blive arbejdet på enten at reducere denne andel af patienter eller organisere andre løsninger, såsom administration i primærsektoren eller andet for at mindske antallet af hospitalsbesøg.

På nuværende tidspunkt er der 120 patienter, som opfylder de opstillede krav til behandling med et af de to lægemidler, og derudover forventes det, at der vil tilkomme ca. 120 patienter om året, der opfylder kriterierne. Således forventer Medicinrådet, at



ca. 240 patienter er kandidater til et af de to lægemidler, i det første år efter en evt. anbefaling og derefter, at der årligt vil være 120 nye patienter.

**Tabel 3-1. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af CRSwNP, for én patient**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Dupilumab	300 mg subkutan hver 2. uge	15600 mg
Dupilumab <sup>§</sup>	300 mg subkutan (dosisreduceret – hver 2. uge i 24 uger, og derefter hver 4. uge)	9600 mg
Mepolizumab	100 mg hver 4. uge	2600 mg

<sup>§</sup> Dosisreduktion foretages ved forlængelse af behandlingsintervallet og påbegyndes først efter 24 uger. De første 24 uger behandles hver 2. uge. Derefter behandles hver 4. uge. Dupilumab har jf. EMAs produktresumé indikation til et behandlingsregime hver 2. uge. Forlængelse af dosisintervallet til hver 4. uge kan overvejes, hvis den behandlende læge vurderer, at der er klinisk rationale herfor.

\*Dosisreduktion: De første 24 uger vil patienten modtage én sprøjte hver 2. uge, dvs. 12 sprøjter. De resterende 80 uger behandles patienten hver 4. uge, dvs. 20 sprøjter. Det vil sige, at en patient vil modtage 32 sprøjter, hvis dosisreduktion er til stede.

**Tabel 3-2. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af CRSwNP, beregnet ud fra et gennemsnit på 10 patienter, hvor hhv. 40 % og 90 % dosisreduceres**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde	Antal sprøjter
Dupilumab	300 mg subkutan hver 2. uge	15600 mg	52 sprøjter
Dupilumab <sup>§</sup>	300 mg subkutan hver 4. uge (40 % dosisreduceret)	13200 mg*	44 sprøjter*
Dupilumab <sup>§</sup>	300 mg subkutan hver 4. uge (90 % dosisreduceret)	10200 mg**	34 sprøjter**
Mepolizumab	100 mg hver 4. uge	2600 mg	26 sprøjter

<sup>§</sup> Dosisreduktion foretages ved forlængelse af behandlingsintervallet og påbegyndes først efter 24 ugers. De første 24 uger behandles der hver 2. uge. Dupilumab har jf. EMAs produktresumé indikation til et behandlingsregime hver 2. uge. Forlængelse af dosisintervallet til hver 4. uge kan overvejes, hvis den behandlende læge vurderer, at der er klinisk rationale herfor.

\* Beregningen er foretaget ved at beregne antal sprøjter for 10 patienter, hvor 6 modtager behandling hver 2. uge, og 4 modtager behandling hver 4. uge, og derefter er summen divideret med 10.

\*\* Beregningen er foretaget ved at beregne antal sprøjter for 10 patienter, hvor 1 modtager behandling hver 2. uge og 9 modtager behandling hver 4. uge, og derefter er summen divideret med 10.



## Omkostningsanalyse

Der er forskelle i behandlingsforløbet, se afsnit 3, hvorfor der skal udarbejdes en omkostningsanalyse, der offentliggøres som et særskilt dokument.



## 4. Referencer

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2020;58.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Epos 2020. Official Journal of the European and International Rhinologic Societies and of the Confederation of European ORL-HNS. 2020;Suppl 29:1–464.
3. Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis : Prevalence and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;1–8.
4. 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.
5. 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*. 2005;60(2):233–7.
6. Håkansson, Kåre; Thomsen, Simon Francis; Konge, Lars; Mortensen, Jann; Backer, Vibeke; von Buchwald Christian. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:383–7.
7. Dansk Selskab for Otolaryngologi H og H. Kronisk rhinosinuitis med og uden nasal polypose. 2015.
8. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: Paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy*. 2018;8(1):4–9.
9. 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.
10. DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(2):134–9.
11. Patrick R.G. Eriksen, Kathrine K. Jakobsen, Kasper Aanæs, Vibeke Backer C von B. The potential role of biological treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a nationwide cohort study. *Rhinology*. 2021;2–7.





## 5. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets 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
Mads Vrelits Filtenborg (vikar for Margaret Malgorzata Jensen) <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Kristian Bruun Petersen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Anette Drøhse Kjeldsen <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Migle Skumaniene <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Niclas Rubek <i>Overlæge</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



**Sammensætning af fagudvalg**

Betina Hjorth  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter



## 6. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	1. november 2022	Tekst vedr. anvendelsesprocent og tabel 1-1 rettet.
1.0	26. oktober 2022	Godkendt af Medicinrådet

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)