

Medicinrådets vurdering af dupilumab til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt	17. december 2025
Ikrafttrædelsesdato	17. december 2025
Dokumentnummer	232697
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Dupilumab (Dupixent)
Indikation	Dupilumab er indiceret som tillæg til vedligeholdelsesbehandling hos voksne af ukontrolleret kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet, som er i behandling med en kombination af inhalationskortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA), eller med en kombination af en LABA og en LAMA, hvis ICS er uegnet.
Lægemiddelfirma	Sanofi A/S
ATC-kode	D11AH05

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger	31. maj 2024
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	17. oktober 2024
Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden	7. november 2025
Rådets anbefaling	17. december 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	15 uger og 3 dage (78 arbejdsdage). Der har været 4 clock-stop i sagen: 11. november 2024 - 6. december 2024 21. januar 2025 - 12. februar 2025 14. februar 2025 - 28. februar 2025 4. april 2025 - 19. september 2025
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende lungeemfysem og lungefibrose



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. december 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet dupilumab til behandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) karakteriseret ved eosinofiltal i blodet $\geq 300/\mu\text{l}$ som tillæg til vedligeholdelsesbehandling til patienter, som fortsat har eksacerbationer trods behandling med LABA, LAMA og ICS, og som har fået antibiotika.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi.

Kronisk obstruktiv lungesygdom

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) er en kronisk lungesygdom, der i Danmark primært skyldes tobaksrygning. Sygdommen er karakteriseret ved en vedvarende og ofte progredierende forsnævring af luftvejene, som medfører nedsat lungefunktion med symptomer som åndenød, hoste, øget produktion af sputum og hyppige infektioner i lungerne [1,2]. Sygdommen udvikler sig typisk over mange år og viser sig ofte først efter 60-årsalderen [1].

Patienter med KOL kan opleve akutte forværringer kaldet eksacerbationer, som er karakteriseret ved forværring af åndenød og/eller hoste [3]. Moderate eksacerbationer kræver behandling med antibiotika og/eller systemisk steroid, mens svære eksacerbationer medfører hospitalsindlæggelse [4].

Sværhedsgraden af KOL kan vurderes ved GOLD-ABE-kriterierne, som anvendes i dansk og international klinisk praksis. Disse kriterier kombinerer vurderinger af symptomer, især åndenød målt ved MRC-åndenødsskala, og risiko for eksacerbationer for at give en mere omfattende vurdering af patientens tilstand. Patienter inddeles i A, B og E, hvor E er den sværeste grad af sygdommen. Patienter med GOLD E har ustabil KOL, dvs. at de i det seneste år har haft ≥ 2 prednisolon- eller antibiotikabehandlede eksacerbationer eller $\geq$ indlagt eksacerbation [3,5].

I Danmark har patienter, som har været hospitalsindlagt som følge af en alvorlig eksacerbation, en 30-dages mortalitet på 16 % og en 1-års-mortalitet på 31 % [6].

Medicinrådet estimerer, at ca. 1000 patienter på nuværende tidspunkt er kandidater til behandlingen i Danmark, og at der vil komme ca. 200 nye patienter hvert år.

Dupilumab

Dupilumab er et monoklonalt antistof, som inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til en del af IL-4R proteinet. Dupilumab har indikation som tillæg til vedligeholdelsesbehandling hos voksne med ustabil KOL og samtidig eosinofiltal $\geq 300/\mu\text{l}$ i blodet.



Den anbefalede dosis for dupilumab er 300 mg hver anden uge ved subkutan injektion. Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling. Der er ikke undersøgt dosering ud over 52 uger. Behandlingen bør stoppes hos patienter, som ikke har udvist respons (reduktion eller stabilisering af antal eksacerbationer) efter 52-ugers behandling af KOL [7].

Nuværende behandling i Danmark

Farmakologisk behandling af KOL afhænger af sygdommens sværhedsgrad (GOLD A, B eller E). Målet med behandlingen er dels symptomlindring, dels nedsættelse af risiko for eksacerbationer, indlæggelser, sygdomsprogression og død. Patienter i GOLD E behandles med bronkodilatorer (langtidsvirkende β_2 -agonist, LABA) i kombination med langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA). Til patienter, som har eosinofiltal $\geq 300/\mu\text{l}$, kan inhalationskortikosteroider (ICS) tillægges behandlingen. Hvis patienter fortsat er i GOLD E efter et år med behandling med LAMA, LABA og ICS, kan antibiotika (azithromycin) tillægges. Dupilumab vil kunne anvendes som tillæg til behandlingen efter antibiotika til patienter, som fortsat er i GOLD E, og som er indenfor indikationen for dupilumab [3].

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af dupilumab til KOL sammenlignet med placebo er undersøgt i to randomiserede, placebokontrollerede studier, som forløb over 52 uger [8]. Patienterne i studierne havde moderat til svær KOL med kronisk bronkitis. Patienterne havde forhøjede eosinofilniveauer ($> 300/\mu\text{l}$) og havde oplevet mindst en alvorlig (indlæggelseskrævende) eller to moderate eksacerbationer i det seneste år på trods af optimal behandling med inhalationsmedicin. Resultaterne blev analyseret i en pooled analyse. I alt indgik i de to studier 938 patienter, som blev randomiseret til dupilumab, og 936, som blev randomiseret til placebo.

Der kunne ikke påvises en effekt af dupilumab på mortaliteten i løbet af studietiden, og mortaliteten i studierne var lavere end i den tilsvarende population af danske patienter. Det kan have betydning, at patienterne i studiet var selekteret og havde mindre komorbiditet end den generelle population af patienter med KOL.

Dupilumab reducerede antallet af eksacerbationer i løbet af studierne 52 uger. Den årlige rate af moderate eller svære KOL-eksacerbationer var 0,80 (95 % CI: 0,69; 0,92) i dupilumab-armen og 1,16 (95 % CI: 1,01; 1,33) i placeboarmen (relativ risiko: 0,69 (95% CI: 0,60; 0,80)). Der er en sammenhæng mellem antallet af alvorlige eksacerbationer og risiko for død for patienter med KOL [9]. Studiet kunne ikke påvise, at der var en reduktion i forekomsten af alvorlige eksacerbationer ved behandling med dupilumab, da forekomsten af alvorlige eksacerbationer i studiet var lav (årlig rate i dupilumab-armen var 0,084 vs. 0,124 i placeboarmen). Den relative risiko for alvorlige eksacerbationer for dupilumab vs. placebo var 0,67 (95 % CI: 0,44; 1,04).

I begge studiearme faldt eksacerbationsfrekvensen fra baseline til 52 uger. Dette kan skyldes placeboeffekt, optimeret adhærens eller optimering af underliggende behandling. Herudover er patienterne sandsynligvis inkluderet i studiet på et tidspunkt, hvor de har oplevet sygdomsforværring, som f.eks. en eksacerbation, og at de efterfølgende oplever forbedring. Raten af eksacerbationer var dog lavere i dupilumab-armen end i placeboarmen.



Dupilumab forbedrede patienternes livskvalitet målt ved St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): 51,4 % af patienter, som modtog dupilumab, versus 44,6 % af patienter (Odds ratio: 1,31 (95 % CI: 1,07; 1,61)), som modtog placebo, oplevede en klinisk relevant forbedring svarende til mindst 4 point.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i studierne var forkølelse, øvre luftvejsinfektioner og hovedpine. Patienter, som modtog dupilumab oplevede ikke flere alvorlige uønskede hændelser, behandlingsophør uanset årsag, eller behandlingsophør som følge af uønskede hændelser sammenlignet med patienter, som modtog placebo.

Usikkerheder i det kliniske datagrundlag

Studietiden er for kort til at vurdere, om dupilumab har effekt på dødelighed. Studiet viser, at dupilumab kan reducere eksacerbationsraten sammenlignet med placebo, og ved at reducere frekvensen af alvorlige eksacerbationer forventes en reduktion i patienternes risiko for død. Det er dog usikkert, hvor stor en effekt der vil være tale om.

Studierne er foretaget i en selekteret population uden komorbiditet og uden behov for ilt mere end 12 timer i døgnet. I klinisk praksis har en stor andel af patienter med KOL komorbiditet.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af dupilumab til behandling af KOL.

Medicinrådet har foretaget ændringer af virksamhedens analyse, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem dupilumab og baggrundsbehandling er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,42 QALY (0,50 LY). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Den gennemsnitlige tid i behandling er ca. 6 år. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger til dupilumab, mens QALY-gevinsten særligt er drevet af en øget overlevelse ved behandling med dupilumab, som estimeres i modellen. Den øgede overlevelse estimeres, fordi eksacerbationer i modellen er forbundet med øget risiko for død, og dupilumab reducerer risikoen for eksacerbationer i modellen.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder, hvoraf de væsentligste fremgår herunder.

En væsentlig usikkerhed i analysen er modellens struktur. Ansøger har baseret modellen på en tidligere version af sygdomsklassifikationssystemet GOLD, hvor markøren for fremtidig sygdom er niveauet af luftvejsobstruktion defineret ved FEV₁. I dansk og international klinisk praksis anvendes imidlertid GOLD-ABE-kriterierne, som afspejler, at patienternes risiko for død og for fremtidige eksacerbationer afhænger af patienternes eksacerbationsstatus (hvorvidt patienten har haft en alvorlig eksacerbation). Ansøger er blevet opfordret til at ændre modellens struktur, så den afspejler GOLD-ABE. Til trods for at ansøger er enig i, at luftvejsobstruktion er et dårligt mål for patientens fremtidige



risiko for eksacerbationer, så har ansøger ikke indvilliget i at ændre strukturen i modellen.

En anden væsentlig usikkerhed er ansøgers modellering af mortalitet i modellen. Ansøger antager en overdødelighed forbundet med to parametre: eksacerbationsstatus og graden af luftvejsobstruktion (FEV1-niveauer GOLD 1, 2, 3 og 4). Ansøger modellerer mortalitet baseret på studiedata for de første 52 uger, hvorefter mortalitet modelleres på baggrund af to kohortestudier. Ansøger vurderer, at den mortalitet, som bliver modelleret for patienter, der modtager baggrundsterapi, er for lav, sammenlignet med dødeligheden hos danske KOL-patienter. Derfor introducerer ansøger to justeringsfaktorer på overdødeligheden forbundet med hhv. eksacerbationsstatus og luftvejsobstruktion for at øge mortaliteten. Introduktion af justeringsfaktorer har stor betydning for ICER'en. Uden de to justeringsfaktorer firedobles ICER'en, grundet et betydeligt fald i QALY-gevinst og en mindre stigning i inkrementelle omkostninger.

Medicinrådet vurderer, at behovet for at justere mortaliteten i ansøgers model afspejler, at den grundlæggende modelstruktur kun dårligt afspejler patienternes sygdomsforløb. Hertil kommer, at BOREAS- og NOTUS-studierne er udført i en selekteret population, og at dødeligheden i studierne var lav sammenlignet med dødeligheden blandt danske KOL-patienter. Det er usikkert hvor høj dødeligheden blandt danske patienter, som vil være kandidater til behandling med dupilumab, er, og dermed hvilken mortalitet modellen skal estimere. Ved at justere dødeligheden øges den usikkerhed, der i forvejen er forbundet med at anvende eksternt data til at modellere mortaliteten.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Dupilumab	Baggrundsbehandling	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	5,17	4,67	0,50
Totale QALY	4,19	3,77	0,42
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 637.809 Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 763.081 Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at der ved en anbefaling af dupilumab vil være budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Udføres analysen med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 80 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Kronisk obstruktiv lungesygdom.....	12
1.2.1	GOLD-ABE-kriterierne	13
1.3	Dupilumab.....	15
1.4	Nuværende behandling	16
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier	18
2.2.1	BOREAS og NOTUS-studierne	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	25
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Mortalitet.....	26
2.4.4	Årlig rate af moderate eller svære KOL-eksacerbationer opgjort ved uge 52	27
2.4.5	Saint Georges's Respiratory Questionnaire	28
2.4.6	Ændring i præ-bronkodilator FEV ₁ fra baseline til uge 52.....	29
2.4.7	Seponering	30
2.5	Sammenligning af sikkerhed	30
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	32
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	33
3.1	Analyseperspektiv.....	33
3.2	Model.....	33
3.2.1	Modelstruktur.....	33
3.2.2	Transitioner på tværs af KOL-tilstande i Markov modellen	37
3.2.3	Transitioner indenfor KOL-tilstande i Markov modellen	38
3.2.4	Behandlingsophør	40
3.2.5	Mortalitet.....	40
3.2.6	Patientbevægelser og behandlingsvarighed i modellen	45
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	47
3.4	Omkostninger	49
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	50
3.4.2	Administrationsomkostninger	50
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	51



3.4.4	Bivirkningsomkostninger	52
3.4.5	Patientomkostninger	52
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	53
3.6	Resultater	54
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	54
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	55
4.	Budgetkonsekvenser	59
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	59
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	60
5.	Referencer	61
6.	Sammensætning af fagudvalg	63
7.	Versionslog	64
8.	Bilag	65
8.1	Bilag 1 – Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i studierne	65
8.2	Bilag 2 - Oversigt over besvarelser for SGRQ	76
8.3	Bilag 3 - Oversigt regressionsresultater for helbredsrelateret livskvalitet	76
8.4	Bilag 4 – Transitionssandsynligheder fra BOREAS og NOTUS samt justeringsfaktorer fra Whittaker 2022	77



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 63.



Begreber og forkortelser

CAT:	<i>COPD Assessment Test</i>
DrKOL:	Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FVC:	<i>Forced vital capacity</i> , det samlede ekspirerede volumen i løbet af FEV-testen
FEV:	Forceret ekspiratorisk volumen
GOLD:	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICS:	Inhallationskortikosteroider
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention to treat</i>
KOL:	Kronisk obstruktiv lungesygdom
LABA:	Langtidsvirkende beta-2-agonist
LAMA:	Langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist
MCR:	<i>Medical Research Council</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SABA:	<i>Short acting β2-agonist</i>
SAMA:	<i>Short acting muscarinic antagonist</i>
SGRQ:	St. George's Respiratory Questionnaire



SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet dupilumab som tillæg til vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa i juli 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem og lungefibrose og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kronisk obstruktiv lungesygdom

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) er en kronisk lungesygdom, der i Danmark primært skyldes tobaksrygning. Sygdommen er karakteriseret ved en vedvarende og ofte progredierende forsnævring af luftvejene (luftvejsobstruktion), som medfører symptomer som åndenød, hoste, øget produktion af sputum (slim i lungerne) og hyppige infektioner i lungerne [1,2]. KOL kan påvirke lungerne på flere måder, herunder forsnævring af luftvejene og ødelæggelse af lungevævet, hvilket resulterer i nedsat lungefunktion og iltmangel i blodet [1]. Sygdommen udvikler sig typisk over mange år og viser sig ofte først efter 60-årsalderen [1].

KOL kan ramme lungerne på flere måder:

Luftvejene forsnævres sig, hvilket betyder, at personer med KOL skal bruge flere kræfter på at trække vejret. De snævre luftveje giver åndenød, især når man skal være fysisk aktiv og har brug for at trække vejret hurtigt [1].

KOL kan også ramme de små lungeblærer, hvor ilten kommer ind i blodet. Blærerne bliver ødelagt, og lungerne bliver dårligere til at forsyne blodet med ilt. Denne tilstand kaldes for emfysem [1].

Patienter med KOL kan inddeles i patienter med kronisk bronkitis og patienter, som udelukkende har åndenød. Kronisk bronkitis defineres som hoste og slimproduktion i mindst 3 af årets 12 måneder i mindst to på hinanden følgende år uden anden underliggende årsag [2].

I lette stadier af sygdommen er symptomerne kun til stede ved infektioner eller ved hård fysisk anstrengelse. Senere i sygdommens forløb kan man blive forpustet ved selv ganske små anstrengelser. Hvis lungernes funktion bliver svært nedsat, kan der opstå permanent iltmangel i blodet [1].



Svær KOL, hvor lungernes funktion er nedsat til under halvdelen af det normale, er ofte ledsaget af sygdom i hjertet, afkalkning af knoglerne og depression [1].

Patienter med KOL kan opleve akutte forværringer kaldet eksacerbationer. Eksacerbationer er karakteriseret ved forværring af åndenød (dyspnø) og/eller hoste og kan være ledsaget af unormalt hurtig vejrtrækning (takypnø) eller hurtig hjerterytme (takykardi) [3]. Eksacerbationer er ofte udløst af luftvejsinfektioner, luftforurening eller anden skadelig påvirkning af luftvejene [3]. Eksacerbationer kan inddeles efter sværhedsgrad. Moderate eksacerbationer kræver behandling med antibiotika og/eller systemisk steroid. Svære eksacerbationer medfører hospitalsindlæggelse eller vurdering i akutmodtagelse og kan være ledsaget af akut respirationsinsufficiens [4].

Eosinofile granulocytter er en del af det innate immunforsvar. Ca. 40 % af patienter med KOL har eosinofiltal $\geq 300/\mu\text{l}$, og dette er associeret med hyppigere exacerbationer, mere alvorlig luftvejsobstruktion og øget mortalitet [10]. Eosinofil inflammation er indikation for behandling med inhalationskortikosteroider (ICS), for at reducere risikoen for eksacerbationer [3].

De hyppigste årsager til død hos patienter med KOL er respiratorisk svigt, kardiovaskulær sygdom og kræftsygdom [3]. I Danmark har patienter, som har været hospitalsindlagt som følge af en alvorlig eksacerbation, en 30-dages mortalitet på 16 % og en 1-års-mortalitet på 31 % [6]. For patienter, som har haft en moderat exacerbation er 1-års mortaliteten 11 % [11].

1.2.1 GOLD-ABE-kriterierne

GOLD-ABE-kriterierne er en metode til at vurdere sværhedsgraden af KOL, som anvendes i dansk og international klinisk praksis [3,5]. Disse kriterier kombinerer vurderinger af symptomer (sværhedsgrad af åndenød) og risiko for eksacerbationer for at give en mere omfattende vurdering af patientens tilstand. Patienter inddeles i A, B og E, hvor E er den sværeste grad af sygdommen.

Symptombelastning: Symptomer vurderes ved hjælp af Medical Research Council (MRC) spørgeskemaet eller COPD Assessment Test (CAT). Disse værktøjer hjælper med at kvantificere patientens symptomer, særligt graden af åndenød, og sygdommens indvirkning på dagligdagen.

Eksacerbationsrisiko: Patientens historie med eksacerbationer vurderes for at bestemme risikoen for fremtidige episoder. Patienter med to eller flere moderate eksacerbationer eller én, der fører til hospitalsindlæggelse, har en højere risiko og klassificeres som GOLD E.

Luftvejsobstruktion: Ved test af lungefunktion anvendes en ratio mellem FEV_1 (forceret ekspiratorisk volumen i det første sekund) og FVC (*forced vital capacity*, det samlede ekspirerede volumen i løbet af FEV-testen) på mindre end 0,7 som diagnostisk kriterie for KOL. Luftvejsobstruktionen kan klassificeres i fire grader baseret på FEV_1 -værdien [5]:

GOLD 1 (Mild): $FEV_1 \geq 80 \%$ af det forventede.



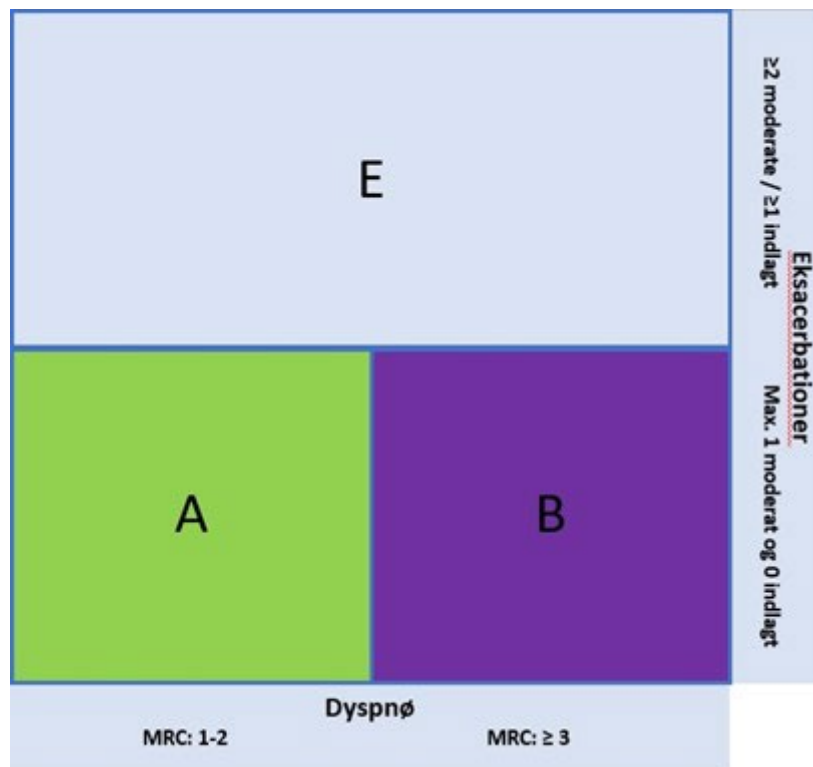
GOLD 2 (Moderat): $50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ af det forventede.

GOLD 3 (Svær): $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ af det forventede.

GOLD 4 (Meget svær): $FEV_1 < 30 \%$ af det forventede.

Frekvens af eksacerbationer og graden af åndenød er prædiktorer for dødelighed og sygdommens sværhedsgrad, og er de primære parametre som anvendes til at vurdere sværhedsgraden af sygdommen og beslutte behandlingen hos den enkelte patient (Figur 1). Indlæggelseskrævende KOL-eksacerbationer er forbundet med høj dødelighed. I de seneste år har 30-dages mortaliteten ved indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation været 15-20 % [6].

Luftvejsobstruktion målt ved FEV_1 er associeret til mortalitet i KOL populationsstudier, men er et mindre robust mål på individniveau, og indgår derfor ikke direkte i vurderingen af sværhedsgraden af KOL [3].



Figur 1. GOLD-ABE kriterierne til vurderingen af sværhedsgraden ved KOL.

Antal patienter i Danmark

Det estimeres, at ca. 400.000 mennesker i Danmark har KOL i varierende grad, hvoraf langt de fleste har lettere grader af KOL. Det anslås, at mellem 110.000-130.000 patienter er i medicinsk behandling for KOL, hvoraf 40-60.000 patienter har svær eller meget svær KOL [6].



Årligt er der i Danmark ca. 15.000 akutte indlæggelser på grund af KOL-eksacerbation, mens antallet af patienter, som behandles for en KOL-eksacerbation i primærsektoren er ukendt [6]. Omkring 3500 personer dør årligt af KOL [6].

Kun en mindre andel af patienterne er kandidater til behandling med dupilumab. Virksomheden har fået foretaget et datatræk fra Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (DrKOL), hvor de identificerer andelen af patienter med KOL, som har eosinofiltal $\geq 300/\mu\text{l}$, følges i lungeambulatorier, har haft mindst én svær eller to moderate eksacerbationer i det seneste år og er i trippel-behandling (LAMA, LABA og ICS, se afsnit 1.4). Virksomheden identificerer 977 patienter, som er kandidater til behandlingen i Danmark, heraf 203 incidente patienter (data fra 2021).

1.3 Dupilumab

Dupilumab er et monoklonalt antistof, som inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til en del af IL-4R proteinet. IL-4 og IL-13 inducerer produktionen af bestemte kemokiner, som er kemotaktiske stoffer for Th2-celler og eosinofiler. Herved er IL-4 og IL-13 hovedaktører i human type 2-inflammatorisk sygdom, såsom atopisk dermatitis, astma, og KOL. Ved at blokere IL-4/IL-13 signalvejen med dupilumab hos patienter mindskes mange af mediatorerne for type 2-inflammation.

Dupilumab har indikation som tillæg til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med ukontrolleret kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) karakteriseret ved eosinofiltal i blodet $> 300/\mu\text{l}$, som er i behandling med en kombination af inhalationskortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA), eller med en kombination af en LABA og en LAMA hvis ICS er uegnet.

Studierne er foretaget hos patienter med GOLD E og kronisk bronkitis (se afsnit 2.3.1).

Dupilumab har også indikation til [12,13]:

- atopisk dermatitis hos voksne og unge, *anbefalet af Medicinrådet d. 24. april 2020 (12-17-årige), delvist anbefalet af Medicinrådet til voksne 11. juni 2021*
- atopisk dermatitis hos børn i alderen 6 måneder til 11 år, *anbefalet af Medicinrådet d. 23. juni 2021 (6 til 11 år), anbefalet af Medicinrådet d. 30. juni 2023 (6 måneder til 5 år).*
- astma hos voksen og unge, *delvist anbefalet af Medicinrådet 19. februar 2020*
- astma hos børn i alderen 6-11 år, *anbefalet af Medicinrådet 24. oktober 2022*
- kronisk rhinosinuitis med nasal polypose, *anbefalet af Medicinrådet d. 15. juni 2022*
- prurigo nodularis, *anbefalet af Medicinrådet d. 22. november 2023*
- eosinofil øsofagitis, *ikke vurderet i Medicinrådet.*



Den anbefalede dosis for dupilumab er 300 mg hver anden uge ved subkutan injektion. Dupilumab er beregnet til langtidsbehandling. Der er ikke undersøgt dosering ud over 52 uger. Behandlingen bør stoppes hos patienter, som ikke har udvist respons (reduktion eller stabilisering af antal eksacerbationer) efter 52 ugers behandling.

Dupilumab er ikke orphan drug, og har ikke været igennem accelerated assessment i EMA.

1.4 Nuværende behandling

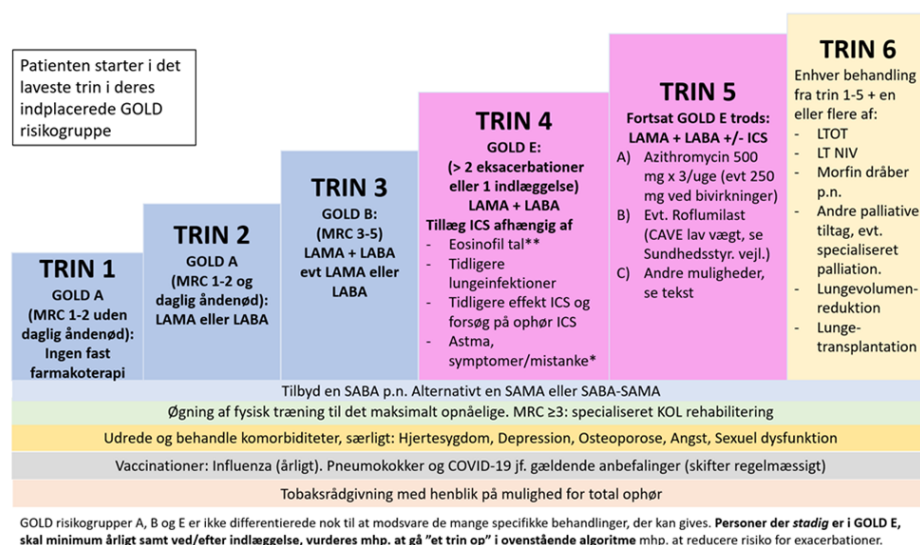
Behandlingen af KOL i stabil fase kan opdeles i farmakologisk og non-farmakologisk behandling. Målet med behandlingen er symptomlindring samt at nedsætte risikoen for fremtidige eksacerbationer, indlæggelser, sygdomsprogression og død [3].

Non-farmakologisk behandling

Rygestop og systematisk fysisk træning er væsentlige elementer i behandlingen af KOL og kan begrænse hastigheden af fald i lungefunktion, mindske dyspnø, øge fysisk formåen og forbedre livskvaliteten. Manglende ændringer på disse områder kan føre til forringelse af tilstanden, selv med maksimal farmakologisk intervention [3].

Farmakologisk behandling

Den farmakologiske behandling er ofte i fokus i daglig klinisk praksis og støttes af evidens fra mange store randomiserede studier [5]. Behandlingen afhænger af sygdommens sværhedsgrad (GOLD A, B eller E, Figur 2). Patienter som efter et års behandling fortsat er i GOLD E skal minimum årligt samt ved indlæggelse vurderes med henblik på at gå et trin op på behandlingstrappen [3]. Hvis dupilumab anbefales i dansk klinisk praksis kan behandlingen indgå til patienter med eosinofiltal $> 300/\mu\text{l}$ på TRIN 5 efter behandling med antibiotika (azithromycin) til patienter med GOLD E og kronisk bronkitis.



Figur 2. Oversigt over behandlingen ved KOL afhængigt af sygdommens sværhedsgrad [3].



Behandlingerne, som er præsenteret i Figur 2, gennemgås nedenfor:

1. **Bronkodilatorer:** Disse lægemidler er grundstenen i behandlingen af KOL. De hjælper med at åbne luftvejene og lette vejrtrækningen. Bronkodilatorer kan være korttidsvirkende (*short acting β 2-agonist*, SABA og *short acting muscarinic antagonist*, SAMA) eller langtidsvirkende (*long acting β 2-agonist*, LABA og *long acting muscarinic antagonist*, LAMA).
2. **Inhalationssteroider (ICS):** Disse bruges ofte i kombination med langtidsvirkende bronkodilatorer (LABA) for at reducere inflammation i luftvejene og forebygge eksacerbationer. Kombinationen af ICS og LABA er særligt effektiv hos patienter med hyppige eksacerbationer. Behandlingen er indikeret til patienter med eosinofiltal $\geq 300/\mu\text{l}$. Behandlingen bør gives i lavest mulig dosis, da stigende brug af ICS øger risiko for bakterielle lungeinfektioner.
3. **Kombinationsbehandlinger:** Der findes også kombinationsinhalatorer, der indeholder både LABA og LAMA eller LABA, LAMA og ICS. Disse kombinationer kan være mere effektive til at kontrollere symptomer og forebygge eksacerbationer end enkeltstående behandlinger.
4. **Antibiotika:** Langtidsbehandling med makrolidantibiotika kan overvejes hos patienter med hyppige eksacerbationer, men det er vigtigt at overveje risikoen for antibiotikaresistens. Azithromycin er førstevalg [3].
5. **Phosphodiesterase-4-hæmmere (PDE4-hæmmere):** Roflumilast er et eksempel på en PDE4-hæmmer, der kan bruges til patienter med svær KOL og kronisk bronkitis for at reducere eksacerbationer. Roflumilast anvendes sjældent i dansk klinisk praksis, da behandlingen er forbundet med bivirkninger.
6. **Mucolytika:** Disse lægemidler kan hjælpe med at reducere slimproduktionen og lette hoste hos nogle patienter med KOL.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på to direkte sammenlignende studier af dupilumab vs. placebo som tillæg til standardbehandling. Ansøger har ikke foretaget en litteratursøgning efter yderligere studier. De kliniske studier, som danner grundlag for Medicinrådets vurdering af dupilumab, fremgår af Tabel 1.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 1. Studier, som indgår i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed af dupilumab vs. placebo.

Studienavn [NCT-nummer]	Behandlingsperiode	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
BOREAS [NCT03930732] [8]	52 ugers behandling efterfulgt af 12 ugers opfølgning.	Patienter med moderat til svær KOL med type 2 inflammation, som havde haft mindst to moderate eller én svær eksacerbation i de seneste 12 måneder op til screening.	Dupilumab s.c. hver anden uge	Placebo s.c. hver anden uge	Primære effektmål: Årlig rate af moderate til svære eksacerbationer.	Årlig rate af moderate til svære eksacerbationer
NOTUS [NCT04456673]		Patienterne skulle være i behandling med stabile doser af tre-stof baggrundsbehandling (ICS + LABA + LAMA) i mindst én måned forud for første studiebesøg (to-stofbehandling var accepteret, hvis ICS var kontraindiceret).			Sekundære effektmål: Ændring i præ-bronkodilator FEV1 fra baseline til uge 12 Ændring i præ-bronkodilator FEV1 fra baseline til uge 52 Ændring i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-score fra baseline til uge 52 Andel patienter med en forbedring på ≥ 4 point i SGRQ- score fra baseline til uge 52	Ændring i præ- bronkodilator FEV1 fra baseline til uge 12 Ændring i præ- bronkodilator FEV1 fra baseline til uge 52



2.2.1 BOREAS og NOTUS-studierne

BOREAS- og NOTUS-studierne var begge fase 3, internationale, dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede forsøg, der undersøgte effekten af subkutan dupilumab som tillægsvedligeholdelsesbehandling til patienter med KOL. Begge studier havde til formål at evaluere den årlige rate af moderate eller alvorlige forværringer af KOL over en 52-ugers periode. Patienter kunne indtræde i studiet efter en 4-ugers (± 1 uge) screeningsperiode.

BOREAS- og NOTUS-studierne blev gennemført i hhv. 24 og 29 lande og inkluderede patienter i alderen 40 til hhv. 80 og 85 år, som havde været diagnosticeret med KOL i minimum et år før randomiseringen. Patienterne skulle have en rygehistorie på mindst 10 pakkeår, men højst 30 % af de inkluderede patienter måtte være nuværende rygere. Patienter skulle have en dyspnøscore på mindst 2 på Medical Research Council (MRC) dyspnøskalaen og en postbronchodilator FEV1/FVC-ratio på mindre end 0,70 samt en postbronchodilator FEV1 på 30 til 70 % af den forudsagte normale værdi.

Begge studier krævede, at patienterne havde modtaget behandling med LABA, LAMA og ICS i mindst 3 måneder før randomiseringen og en stabil dosis i mindst 1 måned før screening. Patienterne skulle have haft symptomer på kronisk bronkitis i mindst 3 måneder i året før screeningen og dokumenteret mindst to moderate eller en alvorlig forværring (eksacerbation) i året før screening. En moderat eksacerbation var defineret som en forværring, der resulterede i behandling med et systemisk glukokortikoid, et antibiotikum eller begge dele. En svær eksacerbation var defineret som en forværring, der førte til hospitalsindlæggelse eller et besøg på akutafdelingen, eller som resulterede i dødsfald.

Patienter blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde en af en række komorbiditeter: nuværende eller tidligere astma, betydelig lungesygdom andet end KOL, tegn på højresidigt hjertesvigt (cor pulmonale), øvrig klinisk signifikant sygdom, som kunne kræve behandling i løbet af studietiden fx men ikke begrænset til dårligt kontrolleret diabetes eller ukontrolleret hypertension. Patienter blev desuden ekskluderet, hvis de havde behov for behandling med ilt i mere end 12 timer i døgnet, eller hvis de havde haft en akut eksacerbation op til 4 uger inde screening eller i løbet af screeningsperioden.

Randomiseringen blev stratificeret efter land og dosis af inhaleret glukokortikoid ved baseline. I NOTUS blev patienterne desuden stratificeret efter rygestatus ved screening. Patienterne skulle have et absolut blodeosinofiltal på mindst 300 celler pr. mikroliter ved screeningsbesøget i BOREAS-studiet, og ved mindst én analyse i screeningsperioden i NOTUS-studiet.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med moderat til svær KOL med type II-inflammation.	Populationen er i overensstemmelse med den relevante population i dansk klinisk praksis.	Samme som i kliniske gennemgang
Intervention	Dupilumab 300 mg s.c. hver anden uge som tillæg til behandling med trippelinhilatorbehandling (ICS, LAMA, LABA).	Dosis er i overensstemmelse med produktresuméet, og er den dosis, man vil anvende i dansk klinisk praksis.	Samme som i kliniske gennemgang
Komparator	Trippelinhilatorbehandling (ICS, LAMA, LABA).	Behandlingen er i overensstemmelse med nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis.	Samme som i kliniske gennemgang
Effektmål	Årlig rate af moderate eller svære KOL-eksacerbationer opgjort ved uge 52 Ændring i præ-bronkodilator FEV ₁ fra baseline til uge 52 Ændring i livskvalitet målt ved SGRQ fra baseline til uge 52	KOL er en dødelig sygdom og Medicinrådet har inddraget mortalitet, som det vigtigste effektmål. Effektmålene "årlig rate af eksacerbationer" og livskvalitet målt ved SGRQ er relevante til at vurdere effekten af dupilumab hos den enkelte patient. Medicinrådet har desuden inddraget resultater for reduktion i forekomsten af alvorlige eksacerbationer. Ændring i FEV1 er ikke et godt mål for den enkelte patient, men kan på populationsniveau	Eksacerbationsrater FEV1-niveau Livskvalitet Mortalitet relateret til FEV1 og eksacerbationer



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	anvendes som indikator for stabiliseringen. Medicinrådet tillægger dette effektmål mindre vægt.	

2.3.1 Population

Populationen i de kliniske studier omfattede patienter med moderat til svær KOL (= FEV1 30-70% af forventet) med type II-inflammation (defineret som eosinofiltal i blodet > 300/ μ l), som havde ukontrolleret KOL trods behandling med en kombination af inhaleret kortikosteroid (ICS), langtidsvirkende beta2-agonist (LABA) og langtidsvirkende muskarin antagonist (LAMA), eller kun LABA og LAMA, hvis ICS ikke tolereredes.

Patienterne, der var inkluderet i studierne, havde kronisk bronkitis, mindst en alvorlig eller to moderate eksacerbationer i det forgange år, og åndenød svarende til dyspnøscore på mindst 2 på Medical Research Council (MRC) dyspnøskalaen. Patienter blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde en af en række komorbiditeter: nuværende eller tidligere astma, betydelig lungesygdom andet end KOL, tegn på højresidigt hjertesvigt (cor pulmonale), øvrig klinisk signifikant sygdom, som kunne kræve behandling i løbet af studietiden fx men ikke begrænset til dårligt kontrolleret diabetes eller ukontrolleret hypertension. Patienter blev desuden ekskluderet, hvis de havde behov for behandling med ilt i mere end 12 timer i døgnet.

Baselinekarakteristika for populationen kan ses i Tabel 3. Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem armene i begge studier og uden betydelige forskelle studierne imellem.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for populationerne i BOREAS og NOTUS og i den poolede analyse.

	BOREAS		NOTUS		Pooled analyse		Værdier i den relevante danske population (DrKOL 2021, data on file)
	Placebo (n=471)	Dupilu mab (n=468)	Placebo (n=465)	Dupilu mab (n=470)	Placebo (n=936)	Dupilu mab (n=938)	
Alder, gennemsnit (SD)	65,2 (8,1)	65,0 (8,0)	64,9 (8,5)	65,2 (8,1)	65,0 (8,3)	65,1 (8,0)	
Mænd, n (%)	322 (68,4)	298 (63,7)	312 (67,1)	320 (68,1)	634 (67,7)	618 (65,9)	
Etnicitet, n (%)							



	BOREAS		NOTUS		Pooled analyse		Værdier i den relevante danske population (DrKOL 2021, data on file)
	Placebo (n=471)	Dupilu mab (n=468)	Placebo (n=465)	Dupilu mab (n=470)	Placebo (n=936)	Dupilu mab (n=938)	
White	397 (84,3)	393 (84,0)	416 (89,5)	422 (89,8)	813 (86,9)	815 (86,9)	
Sort/af afrikansk oprindelse	2 (0,4)	3 (0,6)	8 (1,7)	4 (0,9)	10 (1,1)	7 (0,7)	
Asiatisk	67 (14,2)	67 (14,3)	3 (0,6)	7 (1,5)	70 (7,5)	74 (7,9)	
Andet/ikke rapporteret	5 (1)	5 (1)	38 (8,2)	37 (7,9)	43 (4,6)	42 (4,5)	
Rygerstatus, n (%)							
Tidligere ryger	323 (68,6)	334 (71,4)	331 (71,2)	328 (69,8)	654 (69,9)	662 (70,6)	
Nuværende ryger	148 (31,4)	134 (28,6)	134 (28,8)	142 (30,2)	282 (30,1 %)	276 (29,4 %)	
Aldrig røget	0	0	0	0	0	0	
Rygehistorik - pakkeår	41,4 ± 24,4	39,6 ± 22,3	42,1 ± 30,2	38,6 ± 23,7	Median (interkvartilrange): 38 (22–50)	Median (interkvartilrange): 35 (22–48)	
Vægt i kg, gennemsnit (SD)	77,51 (17,60)	76,51 (17,25)	78,74 (18,29)	79,74 (17,11)	78,12 (17,95)	78,13 (17,24)	
BMI (kg/m²), gennemsnit (SD)	27,65 (5,73)	27,51 (5,44)	27,78 (5,56)	28,09 (5,29)	27,71 (5,64)	27,80 (5,37)	
Trippelterapi	461 (97,9)	455 (97,2)	458 (98,5)	466 (99,1)	919 (98,2)	921 (98,2)	
Inhaleret højdosisglukokortikoid	126 (26,8)	131 (28,0)	134 (28,8)	127 (27,0)			



	BOREAS		NOTUS		Pooled analyse		Værdier i den relevante danske population (DrKOL 2021, data on file)
	Placebo (n=471)	Dupilumab (n=468)	Placebo (n=465)	Dupilumab (n=470)	Placebo (n=936)	Dupilumab (n=938)	
Baseline eosinophilic in blood (count/ μ L), mean (SD)	408 $\pm$ 331	394 $\pm$ 261	402 $\pm$ 314	412 $\pm$ 314			
Number of moderate or severe KOL- exacerbations in the predetermined year	2,3 $\pm$ 1,0	2,2 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 1,0	2,2 (0,9)	2,2 (1,0)	1 in the latest year: 2 or more in the latest year:
≥ 1 severe KOL- exacerbations in the predetermined year					214 (22,9)	242 (25,8)	
Lung function							
Prebronchodilator FEV ₁ - liter	1,32 $\pm$ 0,46	1,28 $\pm$ 0,45	1,38 $\pm$ 0,50	1,35 $\pm$ 0,49	1,4 (0,5)	1,3 (0,5)	
Postbronchodilator FEV ₁ - volume, liter	1,41 $\pm$ 0,47	1,39 $\pm$ 0,47	1,46 $\pm$ 0,50	1,43 $\pm$ 0,49	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	
Postbronchodilator FEV ₁ - Percent of predicted value	50,6 $\pm$ 13,0	50,6 $\pm$ 13,3	50,7 $\pm$ 12,6	49,5 $\pm$ 12,6	50,7 % (12,8)	50,0% (13,0)	
SRGQ total score	48,4 $\pm$ 17,8	48,4 $\pm$ 17,0	51,1 $\pm$ 16,5	52,0 $\pm$ 17,5	49,8 (17,2)	50,2 (17,4)	
MRC-grade	IA	IA	IA	IA			Grade 1: Grade 2:



BOREAS		NOTUS		Pooled analyse		Værdier i den relevante danske population (DrKOL 2021, data on file)
Placebo (n=471)	Dupilu mab (n=468)	Placebo (n=465)	Dupilu mab (n=470)	Placebo (n=936)	Dupilu mab (n=938)	

Grad 3: 
Grad 4: 
Grad 5: 

Resultater er angivet som n (%) eller gennemsnit (SD) med mindre andet er angivet.

* Dataudtræk fra DrKOL fra 2021 for patienter, som havde et eosinofiltal på $\geq 300/\mu\text{L}$, som modtog trippelbehandling og havde haft ≥ 2 moderate eksacerbationer eller én alvorlig eksacerbation i det forudgående år. SD: standardafvigelse. IA: ikke angivet.

Medicinrådets vurdering af population

Populationen i studierne afspejler en subpopulation af patienter, som også kan identificeres i dansk klinisk praksis, og som vil være relevante kandidater til behandlingen. Efter danske definitioner har patienterne moderat til svær KOL svarende til GOLD E. Patienterne vil både være at finde blandt patienter, som følges på sygehusenes lungemedicinske afdelinger og i almen praksis. Patientpopulationen i studiet er dog ikke i overensstemmelse med en bred population af danske patienter med moderat til svær KOL.

Medicinrådet vurderer, at studierne er foretaget i en meget selekteret population, hvilket ses af det høje antal af patienter, som ikke levede op til inklusionskriterierne i studierne (64 % af screenede patienter). Patienternes gennemsnitlige post-bronkodilator FEV₁ er højere, end hos de patienter, der vil være kandidater i dansk klinisk praksis.

Patienter som har haft en alvorlig eksacerbation i det seneste år er i en periode, hvor de er svært belastede af deres sygdom. Det fremgår ikke, hvor længe efter deres seneste eksacerbation patienterne er inkluderet. Umiddelbart efter en eksacerbation er patienternes tilstand dårlig. Dette øger sandsynligheden for, at patienter, uanset hvilken behandling de modtager i studiet, vil forbedre sig i løbet af studieperioden.

2.3.2 Intervention

300 mg dupilumab s.c. hver anden uge i tillæg til standardbehandling.
Standardbehandlingen i studierne var inhaleret trippelbehandling med LAMA, LABA og ICS.

Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen af dupilumab er i overensstemmelse med doseringen i EMAs produktresumé og er den dosering, man vil anvende i dansk praksis.

2.3.3 Komparator

Placebo i tillæg til standardbehandling. Standardbehandling var den samme som for interventionen.



Medicinrådets vurdering af komparator

Standardbehandling afspejler nuværende dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt resultater for følgende tre effektmål:

- Årlig rate af moderate eller svære KOL-eksacerbationer opgjort ved uge 52
En moderat eksacerbation var defineret som en forværring, der resulterede i behandling med et systemisk glukokortikoid, et antibiotikum eller begge dele. En svær eksacerbation var defineret som en forværring, der førte til hospitalsindlæggelse eller et besøg på akutafdelingen, eller som resulterede i dødsfald.
- Ændring i præ-bronkodilator FEV₁ fra baseline til uge 52
- Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 52 målt ved det sygdomsspecifikke livskvalitetsredskab SGRQ.

Medicinrådets vurdering af effektmål

KOL er en sygdom, som forkorter patienternes levetid. Derfor inkluderer Medicinrådet mortalitet som det vigtigste effektmål.

Herefter lægger Medicinrådet størst vægt på effektmålene eksacerbationer og livskvalitet. Eksacerbationer øger risikoen for død, og derfor er det centralt i behandlingen af KOL at reducere risikoen for eksacerbationer. Patienter med KOL har væsentlig forringet livskvalitet, og derfor er forbedring af livskvalitet ligeledes et vigtigt effektmål.

Ændring i FEV₁ er ikke en god indikator for ændring i sygdomstilstanden for den enkelte patient, og man kan se en del udsving i resultatet mellem målinger hos den samme patient. På populationsniveau kan FEV₁ dog anvendes til at følge effekt af behandlingen. Medicinrådet lægger mindre vægt på dette effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har lavet en pooled analyse af resultaterne fra BOREAS og NOTUS, hvor dupilumab og placebo er sammenlignet direkte.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Studierne er to parallelle, ensartede studier, med ensartede baselinekarakteristika. Medicinrådet vurderer at det er passende at lave en pooled analyse af studierne. Medicinrådet har også inddraget en publikation af en pooled analyse af de to studier [14].



2.4.2 Oversigt over effektestimater

Effektestimater fra den poolede analyse fremgår af Tabel 4.

Tabel 4. Effektestimater for den sammenlignende analyse af dupilumab vs. placebo for patienter med KOL (ITT) baseret på resultater fra BOREAS og NOTUS

Effektmål	Dupilumab (N=938)	Placebo (N=936)	Forskel
Mortalitet, antal dødsfald i studiet	19 (2,0 %) [14]	15 (1,6 %) [14]	IA
Årlig rate af moderate eller svære KOL-eksacerbationer opgjort ved uge 52	0,794 (95% CI: 0,686; 0,920)	1,156 (95% CI: 1,005; 1,330)	Absolut risiko: [redacted] Relativ risiko: 0,687 (95% CI: 0,595; 0,793)
Årlig rate af svære KOL-eksacerbationer opgjort ved uge 52	0,084	0,124	Relativ risiko: 0,674 (0,438; 1,037)
Andel af patienter, som opnåede mindst 4 points forbedring i livskvalitet målt ved SGRQ	51,4 %	44,6 %	Odds ratio: 1,311 (95% CI: 1,070; 1,607)
Forbedring i præ-bronkodilator FEV ₁ fra baseline til uge 52	(n=830)* 0,133 L (95% CI: 0,104; 0,162)	(n=830) 0,059 L (95% CI: 0,030; 0,088)	Gennemsnitlig forskel: 0,073 L (95% CI: 0,040; 0,107)

* To patienter modtog ikke studieinterventionen i NOTUS-studiet.

2.4.3 Mortalitet

Der er kun få dødsfald i studiet (hhv. 2,0 % og 1,6 % dødsfald i dupilumab og placebo-armene), og der er ikke påvist nogen forskel i mortalitet mellem studiearmene [14].

Medicinerådets vurdering af mortalitet

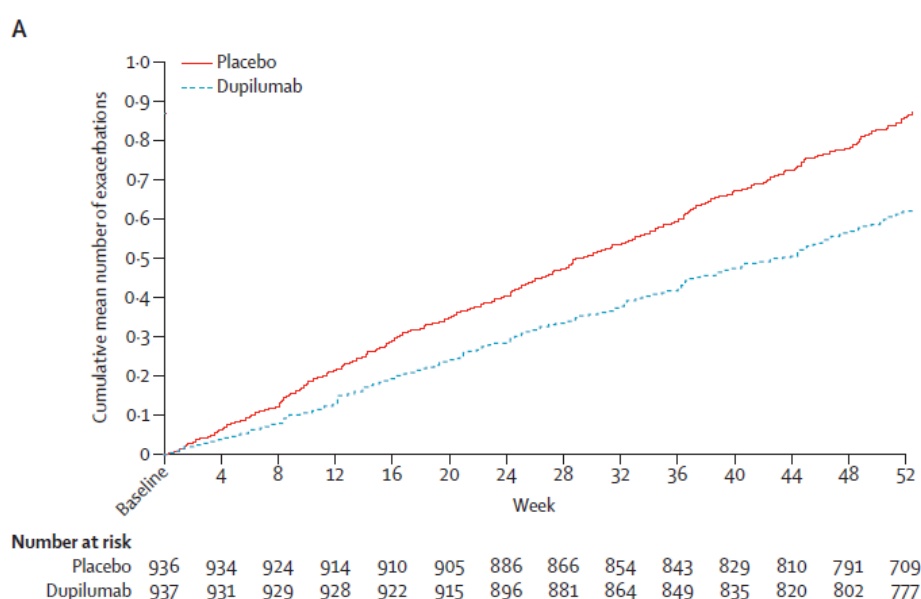
Der kan ikke påvises en direkte effekt af dupilumab på mortalitet. Mortaliteten i studiet er lav sammenlignet med mortaliteten ved KOL i Danmark. En medvirkende årsag til dette kan være, at det er en højt selekteret population, hvor patienter med komorbiditet var ekskluderet fra studiet.



2.4.4 Årlig rate af moderate eller svære KOL-eksacerbationer opgjort ved uge 52

Dupilumab reducerede den årlige rate af moderate eller svære KOL-eksacerbationer sammenlignet med placebo (Figur 3).

Medicinerådet har også inddraget resultater for reduktion i antallet af alvorlige eksacerbationer alene, fordi disse har størst betydning for patienten, og fordi de har stor betydning for patienternes tilstand og risiko for død efterfølgende. Resultaterne fremgår af Tabel 5. Punktestimatet for forskellen i forekomsten af alvorlige eksacerbationer ved dupilumab vs. placebo var ensartet med punktestimatet for forekomsten af alvorlig eller moderate eksacerbationer for dupilumab vs. placebo, dog er konfidensintervallet for forskellen i forekomsten af alvorlige eksacerbationer bredere.



Figur 3. Antallet af moderate eller svære KOL-eksacerbationer fra baseline til uge 52 i en pooled analyse af BOREAS og NOTUS [14].

Tabel 5. Årlig rate af KOL-eksacerbationer i løbet af studiernes 52-ugers behandlingsperiode [10].

Parameter	Dupilumab (N=938)	Placebo (N=936)	Forskel* (95% CI) for dupilumab vs. placebo
Moderate eller svære KOL-eksacerbationer	0,794	1,159	0,687 (0,595; 0,793)
Svære KOL- eksacerbationer	0,084	0,124	0,674 (0,438; 1,037)

*Relativ risiko



Medicinrådets vurdering af årlig rate af moderate eller svære KOL-eksacerbationer opgjort ved uge 52

I begge arme var den årlige rate af eksacerbationer lavere ved uge 52 end ved studiestart. KOL-patienters tilstand er dårlig i tiden umiddelbart efter en eksacerbation, men vil bedres over tid ved almindelig standardbehandling. En medvirkende årsag til den forbedring, der ses i begge studiearme, kan være, at patienterne trådte ind i studiet på et tidspunkt, hvor de havde oplevet sygdomsforværring. Patienterne vil derfor naturligt blive bedre i den efterfølgende periode.

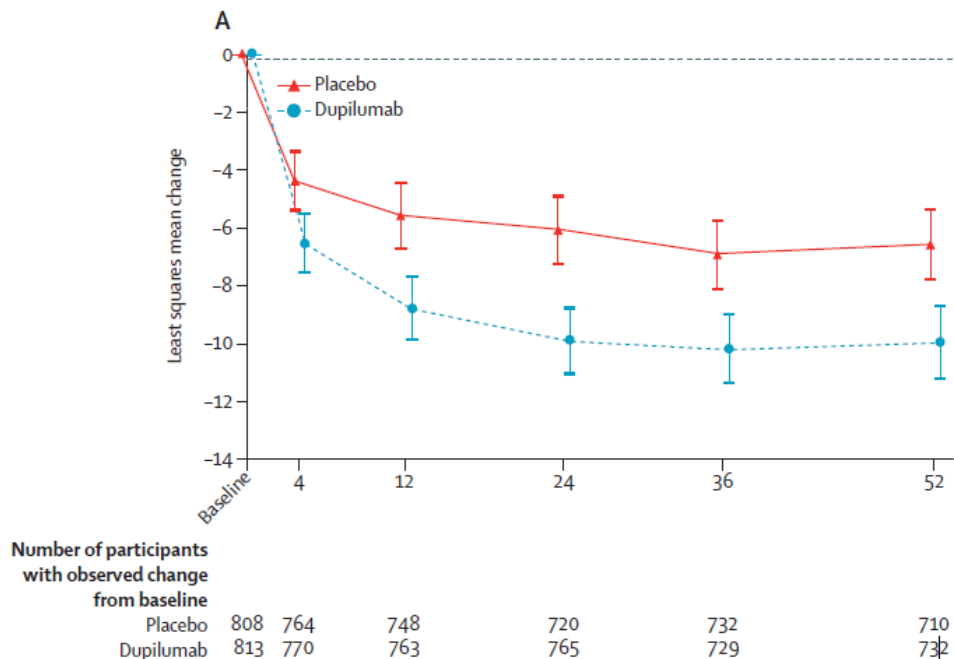
Det gennemsnitlige antal eksacerbationer i dupilumabarmen ved uge 52 var lavere end i placeboarmen, og Medicinrådet vurderer, at dupilumab er kan reducere risikoen for eksacerbationer sammenlignet med standardbehandling. Medicinrådet vurderer, at dupilumab i samme grad kan reducere risikoen for alvorlige eksacerbationer.

2.4.5 Saint Georges's Respiratory Questionnaire

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) er et sygdomsspecifikt spørgeskema designet til at måle indvirkningen på generel sundhed, dagligdag og oplevet velvære hos patienter med obstruktive luftvejssygdomme. Spørgeskemaet består af 76 spørgsmål opdelt i tre komponenter: symptomer, begrænsninger i aktiviteter og social og følelsesmæssig påvirkning af sygdommen. Symptom-delen vurderer hyppighed og sværhedsgrad, mens aktivitetsdelen fokuserer på aktiviteter, der forårsager eller begrænses af åndenød. Påvirkningsdelen omfatter social funktion og psykologiske forstyrrelser som følge af luftvejssygdom. Scorerne spænder fra 0 til 100, hvor højere scorer indikerer flere begrænsninger. Den mindste klinisk relevante forskel er 4 point [15].

Data for SGRQ blev indsamlet ved baseline, uge 4, 12, 24, 36 og 52. Ved baseline manglede 2,7 % og 2,0 % af besvarelser i hhv. placebo- og dupilumabarmen. Antallet af manglende besvarelser steg løbende gennem studieperioden. Ved uge 52 manglede 12,8 % og 10,2 % af besvarelser i hhv. placebo- og dupilumabarmen (se Bilag 2 i afsnit 8.2).

Ændringen fra baseline til uge 52 var -6,6 (SD: 0,6) i placeboarmen og -9,9 (SD: 0,6) i dupilumabarmen. Ændringen fra baseline til hvert måletidspunkt kan ses i Figur 4. I den samlede analyse var andelen af deltagere, som ved uge 52 opnåede en klinisk relevant forbedring i SGRQ (dvs. forbedring ≥ 4 point), højere i dupilumab-gruppen end i placebo-gruppen: 51,4 % versus 44,6 %, og odds ratioen var 1,311 (95% CI: 1,070; 1,607).



Figur 4. Gennemsnitlig ændring fra baseline til hvert måletidspunkt for placebo (rød) og dupilumab (blå) i studierne [14].

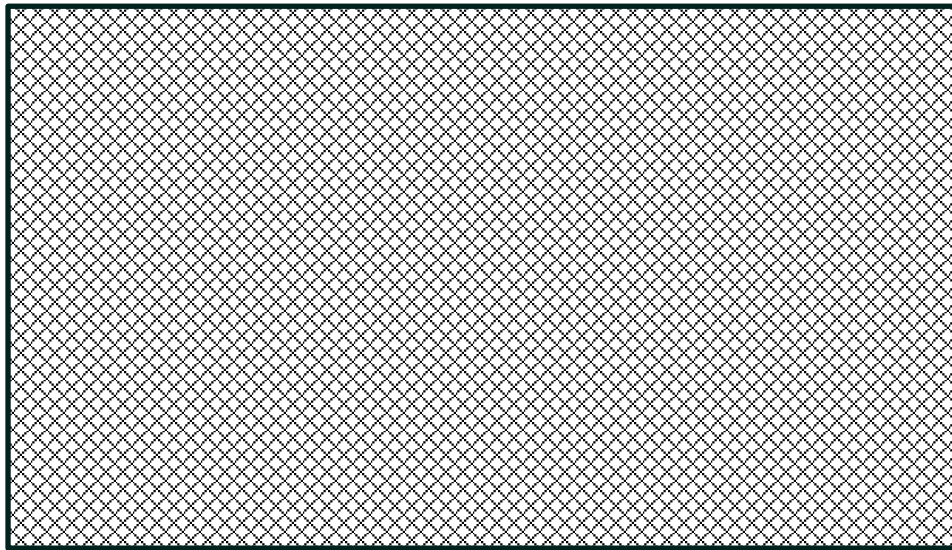
Medicinerådets vurdering af livskvalitet målt ved SGRQ

Medicinerådet vurderer, at der er en positiv effekt af behandling med dupilumab på patienternes livskvalitet. Patienter, som modtager placebo, oplever også en forbedring i livskvalitet, men mindre end forbedringen i dupilumabarmen. Forbedringen i placeboarmen kan afspejle, at patienter er trådt ind i studiet på et tidspunkt, hvor de har haft betydelig sygdomsbyrde, og at de har oplevet en bedring i den periode, hvor studiet pågik.

2.4.6 Ændring i præ-bronkodilator FEV₁ fra baseline til uge 52

Patienter med KOL oplever over tid forværring af FEV₁, når sygdommen progredierer. FEV₁ har tidligere været anvendt som indikator for sværhedsgraden af KOL. Dette er ikke længere praksis fordi FEV₁ på individniveau er upålidelig som indikator for alvorligheden af åndenød, begrænsninger i fysisk aktivitet, forværring i helbredsstatus og risiko for eksacerbationer [5].

Den gennemsnitlige baseline præ-bronkodilator FEV₁ var 1,32 L (95% CI: 1,29; 1,35) i dupilumab-gruppen og 1,35 L (95% CI: 1,32; 1,38) i placebo-gruppen. Ved uge 52 var den 1,45 L (95% CI: 1,41; 1,49) i dupilumab-gruppen og 1,42 L (95% CI: 1,38; 1,46) i placebo-gruppen. Ændringen fra baseline i hver arm fremgår af Figur 5.



Figur 5. Gennemsnitlig ændring fra baseline i præ-bronkodilator FEV₁ frem til uge 52 i den poolede analyse.

Medicinrådets vurdering

Der var en forbedring i præ-bronkodilator FEV₁ i begge studiearme. Forbedringen er dog lille, og Medicinrådet vurderer ikke, at forskellen mellem studiearmene er betydelig.

2.4.7 Seponering

I dansk klinisk praksis er målet for behandlingen at reducere risikoen for eksacerbationer, fordi eksacerbationer er forbundet med en øget risiko for død. Til patienter med GOLD E bør man stoppe behandlingen, hvis patienten efter et års behandling ikke har en reduktion i den årlige rate af eksacerbationer sammenlignet med det forudgående år.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Medicinrådets gennemgang af sikkerhed tager udgangspunkt i EMAs produktresumé, hvor bivirkninger rapporteres på tværs af indikationer, samt de uønskede studier, der er rapporteret i studierne.

Bivirkningsprofil for dupilumab

De mest almindelige bivirkninger ved behandling med dupilumab indenfor en række forskellige indikationer er reaktioner på injektionsstedet (omfatter rødme (erytem), hævelse (ødem), kløe (pruritus) og smerter, øjenbetændelse (conjunctivitis), allergisk conjunctivitis, ledsmerter (artralgia), oral herpes og forhøjede eosinofiler i blodet. Blå mærker på injektionsstedet er rapporteret som en yderligere bivirkning i eosinofil esophagitis og KOL. Yderligere bivirkninger på injektionsstedet i form af forhærdelse af væv (induration), udslæt og eksem (dermatitis) er rapporteret ved KOL. Der er rapporteret sjældne tilfælde af serumsyge, serumsygelignende reaktion, anafylaktisk reaktion og ulcerativ keratitis [7].



Sikkerhedshændelser i studierne

De hyppigst rapporterede bivirkninger i studierne var forkølelse, øvre luftvejsinfektioner og hovedpine. Patienter, som modtog dupilumab oplevede ikke flere alvorlige uønskede hændelser, behandlingsophør uanset årsag, eller behandlingsophør som følge af uønskede hændelser sammenlignet med patienter, som modtog placebo, men i BOREAS er flere hændelser rapporteret som bivirkninger ved behandling med dupilumab vs. placebo.

I NOTUS var der numerisk flere uønskede hændelser, der medførte død ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebo. I BOREAS var der ikke forskel mellem studiearmene.

Tabel 6. Sikkerhedshændelser i BOREAS og NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=470)	Forskel, % (95 % CI)	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=464)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	363 (77,4)	357 (76,0)	1,4% (-4,0%; 6,9%)	313 (66,7%)	306 (65,9%)	0,8% (-5,3%; 6,9%)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	64 (13,6)	73 (15,5)	-1,9% (-6,4%; 2,6%)	61 (13,0%)	74 (15,9%)	-2,9% (-7,5%; 1,6%)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	35 (7,5%)	18 (3,8%)	3,6% (0,7%; 6,6%)			-0,7% (-3,1%; 1,7%)
Antal uønskede hændelser, der medførte død, n (%)	7 (1,5)	8 (1,7)		12 (2,6)	7 (1,5)	
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	42 (9%)	54 (11,5%)	-2,5% (-6,4%; 1,3%)	45 (9,6%)	39 (8,4%)	1,2% (-2,5%; 4,9%)



	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=470)	Forskel, % (95 % CI)	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=464)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen på grund af bivirkninger, n (%)	14 (3,0)	16 (3,4)	-0,4% (-2,7%; 1,8%)	18 (3,8%)	12 (2,6%)	1,3% (-1,0%; 3,5%)

§ Opgjort for perioden fra patienten modtog første dosis frem til sidste studiebesøg.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der var ikke rapporteret flere alvorlige uønskede hændelser i studierne ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebo.

Der var numerisk flere dødsfald i dupilumab-armen sammenlignet med placeboarmen i NOTUS-studiet, men dette var ikke tilfældet i BOREAS-studiet. Antallet af dødsfald i studieperioden er lavt sammenlignet med populationen af danske patienter med KOL GOLD E [6], og det er sandsynligt at forskellen set i studierne er tilfældig som følge af det lave dødstal i studierne.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab er en veltolereret behandling, hvilket bekræftes af den høje tilslutning gennem hele studiet.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Studietiden er for kort til at vurdere, om dupilumab har effekt på dødelighed. Studiet viser, at dupilumab kan reducere eksacerbationsraten efter et års behandling sammenlignet med placebo. Forekomsten af alvorlige eksacerbationer er korreleret med død, og ved at reducere frekvensen af alvorlige eksacerbationer forventes en reduktion i patienternes risiko for død. Det er dog usikkert, hvor stor en effekt, der vil være tale om. Forskellen i effekt på eksacerbationsraten mellem de to studiearme er lille, og det er usikkert, hvor stor betydning det har for patienten.

Studierne er foretaget i en selekteret population uden komorbiditet og uden behov for ilt mere end 12 timer i døgnet. I klinisk praksis har en stor andel af patienter med KOL komorbiditet.

Eksacerbationsfrekvensen reduceres fra baseline til 52 uger i begge studiearme. Dette kan skyldes placeboeffekt eller optimeret adhærens eller optimering af underliggende behandling. Herudover er patienterne sandsynligvis inkluderet i studiet på et tidspunkt,



hvor de lige har oplevet sygdomsforværring, som f.eks. en eksacerbation, og at de efterfølgende oplever forbedring.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY), ved behandling med dupilumab + baggrundsbehandling sammenlignet med baggrundsbehandling alene, til patienter med moderat til svær KOL.

Analysen er baseret på poolede analyser af dupilumab og baggrundsbehandling fra studierne BOREAS og NOTUS. I analysen består baggrundsbehandlingen af LABA+LAMA+ICS.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udført med et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger og effekter er diskonteret med en årlig rate på 3,5 % efter det første år.

Ansøger antager at patienterne i gennemsnit er ■■■ år, når de opstarter behandlingen, baseret på tal fra DrKOL for de patienter, som vil være kandidater til behandling med dupilumab, og anvender en tidshorisont på 33 år, svarende til livstid. Modellen har en cykluslængde på et år, og der er udført halvcykluskorrektion (*half-cycle correction*).

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers analyseperspektiv og antagelser vedr. alder og tidshorisont.

3.2 Model

3.2.1 Modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov model, der er kombineret med et beslutningstræ. Beslutningstræet bruges til at modellere de første 52 ugers behandling (studieperioden).

Beslutningstræ

I ansøgers beslutningstræ bliver patienterne ved 0. uge (baseline) inddelt i helbredstilstande baseret på de gennemsnitlige FEV₁-niveauer for ITT-populationerne fra BOREAS og NOTUS for hver behandlingsarm. Patienterne inddeles efter GOLD-kriteriernes fire niveauer: mild (GOLD-1, FEV₁ ≥ 80), moderat (GOLD-2, FEV₁ 50-79), svær (GOLD-3, FEV₁ 30-49) og meget svær (GOLD-4, FEV₁ < 30). I det følgende omtales denne inddeling i helbredstilstande baseret på FEV₁-niveau som KOL-tilstande.



Formålet med beslutningstræet er at tillade en engangsforbedring af patienternes FEV₁-niveau umiddelbart efter opstart af behandling med dupilumab. Det modelleres ved, at beslutningstræet inddeles i en forbedringsfase (ameliorationsfase) og en vedligeholdelsesfase. Forbedringsfasen spænder over de første to uger, og her er det muligt for patienterne at transitionere mellem KOL-tilstande og gå fra tilstande med lavere FEV₁-niveau til højere (f.eks. fra moderat til mild) og omvendt. Efter 2. uge overtager vedligeholdelsesfasen frem til 52. uge.



I Tabel 7 vises fordelingen af patienter efter KOL-tilstande i ansøgers model ved baseline, 2. uge og 52. uge:

Tabel 7. Fordeling af patienterne baseret på KOL-tilstande

Tidspunkt	Dupilumab + baggrundsterapi				Baggrundsterapi			
	Mild	Moderat	Svær	Meg et svær	Mild	Moderat	Svær	Meg et svær
Baseline (0. Uge)	■	■	■	■	■	■	■	■
Forbedringsfase (2. Uge)	■	■	■	■	■	■	■	■
Vedligeholdelsesfasen (52. Uge)	■	■	■	■	■	■	■	■



Langt størstedelen af patienterne fordeler sig i KOL-tilstandene moderat og svær for de to behandlingsarme, men en mindre del patienter bevæger sig til KOL-tilstanden mild fra de øvrige KOL-tilstande.

Udover inddelingen af patienterne i KOL-tilstande, så foretages der yderligere to underinddelinger af patienterne indenfor hver KOL-tilstand ved udgangen af 52. uge for hver behandlingsarm baseret på pooled data fra BOREAS og NOTUS over hele studieperioden.

Den første underinddeling er efter eksacerbationsstatus: 1) ingen eksacerbation, 2) moderat eksacerbation og 3) svær eksacerbation. Den anden underinddeling er efter eksacerbationsantal indenfor KOL-tilstandene moderat eller svær: ingen eksacerbation, 1 eksacerbation, 2 eksacerbationer og 3+ eksacerbationer. I Tabel 8 vises fordelingen af patienter indenfor KOL-tilstandene moderat og svær afhængigt af antal eksacerbationer.

Tabel 8. Fordeling af patienter baseret på antal eksacerbationer og KOL-tilstande ved udgangen af 52. uge

Antal eksacerbationer	Dupilumab + baggrundsbehandling		Baggrundsbehandling	
	Moderat	Svær	Moderat	Svær
0	■	■	■	■
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
≥3	■	■	■	■

Størstedelen af patienterne indenfor de to KOL-tilstande oplever ingen eksacerbationer i løbet af studieperioden. Dog er der en tendens til, at patienterne i moderat KOL-tilstand oplever flere eksacerbationer i begge behandlingsarme end i KOL-tilstanden svær baseret på studiedata.

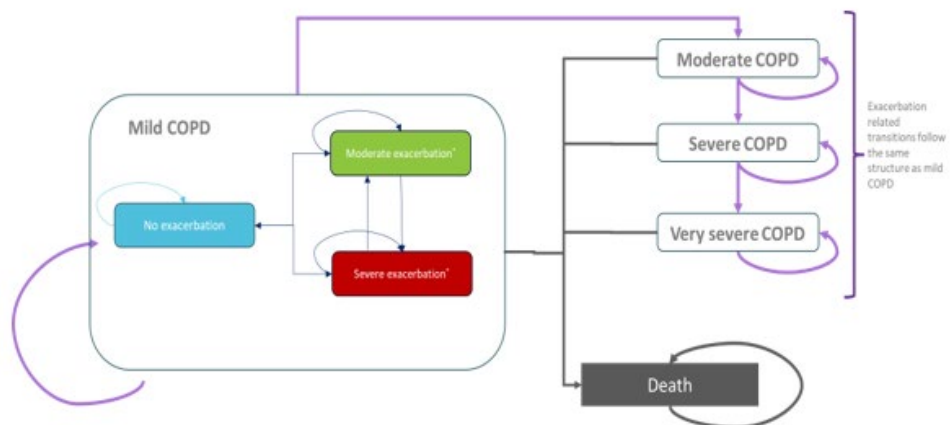
I mangel på data udover studieperioden antages fordelingen i Tabel 8 at være konstant gennem hele modellens tidshorisont. Det betyder, at frekvensen af eksacerbationer pr. år i modellens tidshorisont, vil være tilsvarende de første 52 ugers frekvens. Når patienterne for eksempel oplever enten en moderat eller svær eksacerbation i en given cyklus i Markov-delen af modellen, så inddeles de efter eksacerbationsantal baseret på fordelingen i Tabel 8.

Markov model

Ved Markov modellens start bruges fordelingen af patienterne i KOL-tilstande, eksacerbationsstatus og eksacerbationsantal fra beslutningstræets 52. uge. Overordnet set er der fem helbredsstadier i ansøgers model, hvilket er de fire KOL-tilstande samt et absorberende dødsstadium. I Markov modellen kan patienterne opleve to typer af transitioner:



1. På tværs af KOL-tilstande (baseret på FEV₁-ændring). Det antages, at patienterne kun kan opleve forværring af deres FEV₁-niveau og derfor er det kun muligt at transitionere i én retning mellem KOL-tilstande: mild→moderat→svær→meget svær.
2. Inden for en KOL-tilstand (baseret på eksacerbationsstatus og antal eksacerbationer).



Medicinrådets vurdering af modelstruktur

På baggrund af klinisk erfaring, vurderes modellens struktur ikke at afspejle sygdommens forløb tilstrækkeligt. I ansøgers model inddeles KOL efter mild, moderat, svær og meget svær KOL (hhv. GOLD-1 til GOLD-4) baseret alene på FEV₁, men denne klassifikation anvendes ikke i klinisk praksis. Her anvendes som tidligere nævnt GOLD-ABE. GOLD anbefaler at bruge to komponenter til individuel karakterisering af KOL og vurdering af fremtidig risiko: eksacerbationshistorik (de seneste 12 måneder) og symptombyrde (åndenød (CAT/mMRC)) [5]. Ansøger skriver selv i deres ansøgning, at luftvejsobstruktion (målt ved FEV₁) er et dårligt mål for patientens fremtidige risiko for eksacerbationer, og derfor er ansøger også blevet opfordret til at ændre strukturen, så modellen bedst muligt afspejler nuværende praksis. Ansøger har ikke indvilliget i at ændret dette.

Medicinrådet har yderligere efterspurgt, at patienternes lungefunktion i modellen ikke kan forbedres som følge af behandling med dupilumab, da lungefunktionstab i forbindelse med KOL ikke anses for at være reversibel. Ansøger har imødekommet dette, og derfor vil det ikke være muligt for patienterne i modellen at skifte til stadiet mild eller i det hele taget at transitionere fra en KOL-tilstand med et lavere FEV₁-niveau til et højere. Det betyder i praksis, at der i Medicinrådets version af modellen ikke er en forbedringsfase i modellens beslutningstræ.

Medicinrådet har foretaget en ændring i fordelingen af patienter i de fire KOL-tilstande ved 0. uge for bedre at afspejle dansk klinisk praksis. I Danmark forventes det, at den



relevante population til at modtage dupilumab er patienter med moderat eller svær KOL. Derfor sættes andelen af patienter med mild og meget svær KOL til 0 ved baseline.

Den opdaterede fordeling i 52. uge uden en forbedringsfase i beslutningstræet og hvor der ikke er patienter med mild eller svær KOL i 0. uge rapporteres i Tabel 9.

Tabel 9. Fordeling af patienterne baseret på KOL-tilstande ved 0. og 52. uge.

Tidspunkt	Dupilumab + baggrundsterapi				Baggrundsterapi			
	Mild	Moderat	Svær	Meget svær	Mild	Moderat	Svær	Meget svær
0. uge	■	■	■	■	■	■	■	■
52. Uge	■	■	■	■	■	■	■	■

3.2.2 Transitioner på tværs af KOL-tilstande i Markov modellen

Transitioner på tværs af KOL-tilstande (baseret på FEV₁-ændring) er baseret på det britiske kohortestudie TORCH af Fenwick et al [16]. I Fenwick et al. estimeres transitionssandsynlighederne mellem KOL-tilstanden mild til moderat ikke, hvorfor ansøger antager, at transitionssandsynlighederne er de samme som ved transitionen mellem moderat og svær KOL. De årlige transitionssandsynligheder fremgår af Tabel 10 og det er de samme transitionssandsynligheder, der anvendes i begge behandlingsarme.

Tabel 10. Årlige transitionssandsynligheder mellem KOL-tilstande

Transition mellem KOL-tilstande	Eksacerbationsstatus	Årlige transitionssandsynligheder
Mild til moderat KOL	Ingen eksacerbation	4.1%
	Moderat eksacerbation	8.8%
	Svær eksacerbation	8.8%
Moderat til svær KOL	Ingen eksacerbation	4.1%
	Moderat eksacerbation	8.8%
	Svær eksacerbation	8.8%
Svær til meget svær KOL	Ingen eksacerbation	7.0%
	Moderat eksacerbation	14.3%
	Svær eksacerbation	14.3%



Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder mellem KOL-tilstande

Medicinrådet bruger ansøgers antagelser om transitionssandsynlighederne mellem KOL-tilstandene moderat → svær og svær → meget svær.

Transitionssandsynlighederne fra KOL-tilstanden mild → moderat vurderes at være behæftet med usikkerhed, da de ikke selvstændigt informeres af et klinisk studie, men alene antages at være sammenfaldende med transitionssandsynlighederne mellem moderat og svær KOL. I Medicinrådets analyse får det dog ikke betydning, da der ikke antages at være patienterne med KOL-tilstanden mild.

3.2.3 Transitioner indenfor KOL-tilstande i Markov modellen

Transitioner indenfor KOL-tilstande baseres på poolede data fra BOREAS og NOTUS samt Whittaker (2022). I BOREAS og NOTUS-studierne er der ikke transitionssandsynligheder for alle relevante kombinationer af eksacerbationsstatus og eksacerbationsantal (se Bilag 4 for de tilgængelige transitionssandsynligheder fra BOREAS og NOTUS). Der er bl.a. ikke transitionssandsynligheder for kategorien "Ingen eksacerbation", da patienterne blev inkluderet i studierne under betingelse af, at de havde haft to moderate eller én svær eksacerbation i året inden randomisering. Ansøger bruger derfor justeringsfaktorer fra Whittaker (2022) til at bestemme de manglende transitionssandsynligheder ved eksacerbationsantal "≥ 1 moderat eksacerbation" og "≥ 1 svær eksacerbation", hvorimod transitionssandsynlighederne ved eksacerbationsantal "ingen eksacerbation" bestemmes residuelt (Se Bilag for Whittaker (2022) justeringsfaktorerne). I Tabel 11 præsenteres de årlige transitionssandsynligheder indenfor KOL-tilstande.

Hvis der f.eks. tages udgangspunkt i KOL-tilstanden moderat for interventionsarmen og hvorvidt patienterne her oplever mere end én moderat eksacerbation (≥ 1 moderat eksacerbation). Så har ansøger anvendt transitionssandsynligheden ved eksacerbationsstatus moderat fra BOREAS og NOTUS (rødmarkeret i Tabel 11).

Transitionssandsynlighederne ved eksacerbationsstatus "ingen eksacerbation" og "svær eksacerbation" bestemmes ved at multiplicere transitionssandsynligheden for "moderat" fra BOREAS og NOTUS med justeringsfaktorer fra Whittaker (2022). Justeringsfaktoren ved eksacerbationsstatus "ingen eksacerbation" fremkommer som forholdet mellem IRR for "ingen eksacerbation" og "moderat eksacerbation" fra Whittaker (2022).

Tabel 11. Årlige transitionssandsynligheder indenfor KOL-tilstande

Fra stadie		Eksacerbationer i en given cyklus (%)					
KOL-tilstand	Eksacerbationsstatus	Dupilumab + baggrundsterapi			Baggrundsterapi		
		Ingen eksac.	≥ 1 moderat eksac.	≥ 1 svær eksac.	Ingen eksac.	≥ 1 moderat eksac.	≥ 1 Svær eksac.
Mild	Ingen eksacerbation	■	■	■	■	■	■



Fra stadie		Eksacerbationer i en given cyklus (%)					
	Moderat eksacerbation	■	■	■	■	■	■
	Svær eksacerbation	■	■	■	■	■	■
	Ingen eksacerbation	■	■	■	■	■	■
Moderat	Moderat eksacerbation	■	■	■	■	■	■
	Svær eksacerbation	■	■	■	■	■	■
	Ingen eksacerbation	■	■	■	■	■	■
Svær	Moderat eksacerbation	■	■	■	■	■	■
	Svær eksacerbation	■	■	■	■	■	■
	Ingen eksacerbation	■	■	■	■	■	■
Meget svær	Moderat eksacerbation	■	■	■	■	■	■
	Svær eksacerbation	■	■	■	■	■	■
	Ingen eksacerbation	■	■	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder indenfor KOL-tilstande

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til transitionssandsynligheder indenfor KOL-tilstande.

Medicinrådet bemærker, at både transitionssandsynlighederne fra BOREAS og NOTUS samt justeringsfaktorerne fra Whittaker er estimeret med usikkerhed. Hvor transitionssandsynlighederne fra BOREAS og NOTUS for moderat KOL er statistisk signifikant forskellige fra nul, så er det samme ikke tilfældet for transitionssandsynlighederne for svær KOL. Med andre ord, er der betydelig usikkerhed forbundet med særligt de parametre. Parameterusikkerheden forbundet med transitionssandsynlighederne indgår i PSA'en og bidrager altså til at belyse den samlede parameterusikkerhed i ansøgers model.



De anvendte justeringsfaktorer fra Whittaker (2022) bruges til at udlede de manglende transitionssandsynligheder i begge behandlingsarme. Da datagrundlaget i Whittaker (2022) bedst afspejler komparatorarmen, så er transitionssandsynlighederne for interventionsarmen behæftet med yderligere usikkerhed. Det er svært at kvantificere, om og i hvilken grad behandlingen med dupilumab påvirker nogle eller alle transitionssandsynlighederne for interventionsarmen og det belyses derfor ikke i sig selv, men alene gennem variation af transitionssandsynlighedernes niveau i PSA'en.

3.2.4 Behandlingsophør

Baseret på det poolede data fra BOREAS og NOTUS, estimerer ansøger, at 9,3 % af patienterne ophører med dupilumab i løbet af de første 52 uger. Ansøger har modelleret det, så alle patienter modtager dupilumab de første 52 uger, og derefter ophører 9,3 % af patienterne. For hvert af de efterfølgende år antager ansøger, på baggrund af udsagn fra en konsulteret fagperson, at 15 % vil ophøre med behandlingen.

Medicinerådets vurdering af behandlingsophør

Medicinerådet godtager ansøgers antagelse om behandlingsophør, men foretager en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsophøret på 15 % pro anno efter 52. uge ændres med ± 5 %-point.

3.2.5 Mortalitet

Overdødelighed associeret med graden af luftvejsobstruktion og eksacerbationstatus

I modellen antager ansøger både en øget dødelighed associeret med graden af luftvejsobstruktion (GOLD 1, 2, 3 og 4) og eksacerbationsstatus sammenlignet med baggrundsbefolkningen, ved hhv. standardiserede mortalitetsratioer (SMR) og incidens rateratioer (IRR). Ansøger fortolker overdødeligheden udtrykt ved IRR som respiratoriske og overdødeligheden udtrykt ved SMR som alle andre. Da der ikke foreligger danske studier, som undersøger sammenhængen mellem hverken mortalitet og luftvejsobstruktion eller mortalitet og eksacerbationsstatus, anvender ansøger to udenlandske studier til at bestemme værdierne for SMR og IRR.

Sammenhængen mellem graden af luftvejsobstruktion og mortalitet baseres på studiet Shavelle et al. [17]. Shavelle et al.-studiet baseres på data fra en amerikansk kohorte indsamlet i tidsperioden 1988-1994 og afgrænset til personer over 50 år, som har gennemført en lungefunktionstest, og hvis rygehistorik er registeret. 16 % af patienterne havde GOLD 1, 12 % havde GOLD 2 og 3 % havde GOLD 3 eller 4. 21 % var nuværende rygere, 36 % var tidligere rygere og 43 % havde aldrig røget. Personerne i kohorten havde en række komorbiditeter: diabetes (14 %), forhøjet blodtryk (43 %), hjertesvigt (7 %), hjerneblødning (stroke, 6 %), myokardieinfarkt (9 %) og kræft (7 %). Studiet anvender en Cox regressionsmodel under antagelse af proportionelle hazards til at vurdere mortalitetsrisikoen som følge af KOL-tilstand.



I studiet kan der ikke påvises en forskel i mortalitet for GOLD-1 sammenlignet med baggrundsbefolkningen, og GOLD-1 patienterne antages en SMR på 1,0 (svarende til den danske baggrundsbefolkning), se Tabel 12. Studiet beregner en samlet mortalitetsratio for GOLD-3 og -4 sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Ansøger antager, at SMR-værdierne for GOLD 3 og 4 er hhv. 0,05 lavere og højere end SMR-værdien for svær KOL (GOLD 3 og 4 i kombination) i Shavelle et al.

Tabel 12. Overdødelighed associeret med graden af luftvejsobstruktion udtrykt gennem SMR

GOLD	SMR
1	1
2	1,4
3*	2,55
4*	2,65

Note: *For GOLD-3 og GOLD-4 antager ansøger, at SMR-værdierne er $\pm 0,05$ af SMR-værdien på 2,6 for svær KOL i studiet.

Sammenhængen mellem eksacerbationsstatus og mortalitet baseres på studiet Whittaker et al. [18]. Whittaker et al. er et britisk registerstudie, som undersøger sammenhængen mellem eksacerbationsstatus i en baselineperiode med risiko for fremtidige eksacerbationer og mortalitet. Studiet er baseret på data fra Storbritannien registeret mellem 2004 og 2019 fra 340.500 patienter med KOL. Gennemsnitsalderen i populationen var 68 år og 46 % var nuværende rygere, mens resten af populationen var forhenværende rygere. Patienterne i populationen havde en række komorbiditeter. Den mediane opfølgningstid i studiet var 5,3 år og der var samlet 109.209 dødsfald svarende til 32 % af patienterne. Studiet viste, at jo hyppigere og mere alvorlige eksacerbationer patienterne havde ved baseline, desto højere var dødeligheden uanset årsag og dødeligheden relateret til KOL.

I modellen antager ansøger derfor, at der er en øget dødelighed for patienter, der oplever eksacerbationer af moderat og svær grad, relativt til patienter, der ikke oplever eksacerbationer, samt at dødeligheden stiger med antallet af eksacerbationer, se Tabel 13.

Tabel 13. Overdødelighed associeret med eksacerbationsstatus udtrykt gennem IRR

Eksacerbationstype	Eksacerbationsfrekvens	IRR
Moderat	1	1,08
	2	1,16
	3+	1,32



Eksacerbationstype	Eksacerbationsfrekvens	IRR
Svær	1	1,75
	2	2,33
	3+	2,87

Ansøger vurderer validiteten af de antagne værdier for SMR og IRR ved at sammenholde den 5-årige mortalitet estimeret i modellen for patienter, der modtager baggrundsterapi, med dødeligheden for KOL-patienter i Danmark baseret på et registerstudie af danske patienter (Waeijen-Smit et al. [19]). Studiet viser en mortalitet på 58,2 % 5 år efter patienternes første alvorlige indlæggelseskrævende eksacerbation [19]. Til sammenligning er den estimerede 5-års mortalitet baseret på de antagne værdier af SMR og IRR i modellen kun 16 %. Det vil sige, at modellen som udgangspunkt ikke fanger overdødeligheden forbundet med KOL sammenlignet med den generelle befolkning.

Af den årsag anvender ansøger en justeringsfaktor for dødeligheden på både SMR og IRR. Niveauerne af de to justeringsfaktorer vælges, så der igennem modellen fås en 5-års dødelighed på 58 % for patienter, der modtager baggrundsterapi, mens det indbyrdes forhold mellem de to justeringsfaktorer baseres på en litteraturgennemgang af studier, der undersøger fordelingen af dødsårsager for patienter med KOL (se nedenfor).

Det relative forhold mellem de to justeringsfaktorer

I ansøgers litteraturgennemgang inkluderes 7 kohortestudier, der undersøger fordelingen af KOL-patienters dødsårsager over tid. Majoriteten af de inkluderede studier viser, at respiratoriske dødsårsager er den hyppigste dødsårsag for KOL-patienter og at en større andel af KOL-patienterne dør af respiratoriske årsager ved længere opfølgningstid. Af den grund argumenterer ansøger for, at justeringsfaktoren på IRR skal være højere end justeringsfaktoren på SMR, da IRR i modellen afspejler mortalitet af respiratoriske årsager og SMR opfanger mortalitet af alle andre årsager. Ansøger vælger justeringsfaktorer på hhv. 2 for SMR og 3,35 for IRR. Det relative forhold mellem de to justeringsfaktorer er ikke baseret på et enkelt studie fra litteraturgennemgangen, da ingen af de inkluderede studier har nøjagtig samme population som i ansøgers model. Men ved det valgte relative forhold mellem justeringsfaktorerne estimerer ansøger, at 49 % af modellens population, der modtager baggrundsterapi, dør som følge af eksacerbationer.

Medicinrådets vurdering af mortalitet

Medicinrådets overordnede vurdering af ansøgers modellering af mortalitet er, at modelleringen bidrager med væsentlig usikkerhed til resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøgers antagelser angående mortalitet omfatter 1) overdødelighed ved luftvejsobstruktion og eksacerbationsstatus, 2) to justeringsfaktorer af overdødeligheden for at kalibrere dødeligheden i år 5 for komparatorarmen til at afspejle danske forhold og



3) 50 % af overdødeligheden skal stamme fra eksacerbationer. I Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse anvendes ansøgers tilgang med små modifikationer, men der præsenteres en overordnet følsomhedsanalyse, hvor det alene antages, at der er en overdødelighed forbundet med luftvejsobstruktion og eksacerbationsstatus (pkt. 1.) og altså ikke nogen justeringsfaktorer (pkt. 2. og 3.). Det skyldes, at det vurderes, at særligt disse forhold (pkt. 2. og 3.) bidrager til usikkerheden af resultaterne. I det følgende gennemgås ansøgers forskellige modelleringsvalg samt Medicinrådets vurdering heraf og eventuelle følsomhedsanalyser.

1) Overdødelighed ved luftvejsobstruktion og eksacerbationsstatus

Studiet Shavelle et al. [17], som anvendes som kilde til øget dødelighed afhængig af graden af luftvejsobstruktion, er baseret på data fra USA i perioden 1984-1994, hvilket betyder, at sundhedssystemet er forskelligt fra det danske og kan betyde, at behandlingen af KOL-patienter er forskellig. Herudover er beregningen af mortalitetsratioer for hvert KOL-stadie baseret på de relativt få patienter i kohorten, som havde KOL. Medicinrådet vurderer, at studiet kan anvendes til at informere overdødeligheden ved luftvejsobstruktion, men at brugen af studiet bidrager til usikkerhed i modelleringen af mortalitet. Her er det særligt studiets begrænsede overførbarehed, at SMR-værdierne baseres på ét studie og at værdierne for "meget svær" og "svær" KOL ikke estimeres separat, men antages at variere 0,05 omkring det samlede estimat for de to KOL-tilstande.

Ansøger anvender studiet Whittaker et al. [18] som kilde til øget risiko for død afhængigt af antallet og sværhedsgraden af eksacerbationer.

Studiet vurderes overordnet set at være overførbart til en dansk kontekst. I vurderingen lægges der vægt på, at data er nyere og fra et sundhedssystem, der minder mere om det danske (om end der er væsentlige forskelle). Studiet inkluderer en bred population af patienter med KOL, og inkluderer således også patienter, som har haft enten ingen eller 1 moderat eksacerbation i baselineperioden. Denne gruppe udgør størstedelen af patienterne i studiet (64 %). Disse patienter er ikke kandidater til behandling med dupilumab i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog, at studiet kan anvendes til at vurdere overdødeligheden forbundet med moderate og svære eksacerbationer baseret på data for patienter, som har mindst to moderate eller mindst 1 svær eksacerbation ved baseline. Selvom det betyder, at IRR-værdierne baseres på kun et studie, så er det en væsentlig fordel, at Whittaker et al., bruges til at udlede nogle af transitionssandsynlighederne i modellen, og at antallet af eksterne kilder med meget forskellige datagrundlag og metoder begrænses.

En væsentlig usikkerhed ved brug af Whittaker et al. er, at dødeligheden er lavere i denne population (32 % ved 5,3 års opfølgning) sammenlignet med den population, som er kandidater til behandling med dupilumab i dansk klinisk praksis (58,2 % ved 5 års opfølgning). Medicinrådet vurderer, at forskellen skyldes den store andel af patienter i populationen, som har ingen eller højst 1 moderat eksacerbation ved baseline, da mortaliteten er lavere for disse patienter.



Samlet set vurderer Medicinrådet, at det ville have været at foretrække, hvis overdødeligheden ved luftvejsobstruktion og eksacerbationsstatus blev oplyst af det samme studie i stedet for både Shavelle et al. (SMR) og Whittaker et al. (IRR). På den måde ville det være lettere at afvise, at SMR og IRR-værdierne ikke måler det samme og at der derfor ikke er en risiko for at dobbelttælle visse aspekter af den samme overdødelighed.

2) Justeringsfaktorer på SMR og IRR

Medicinrådet er enig med ansøger i, at modellen ikke i tilstrækkelig grad afspejler dødeligheden blandt KOL-patienter i Danmark, når de ikke-justerede SMR og IRR-værdier anvendes. Ansøger forsøger at løse det ved at inddrage den 5-årige dødelighed blandt danske KOL-patienter i Waejien-Smit et al. på 58,2 % som pejlingsmærke for de to justeringsfaktorer i modellen. Medicinrådet vurderer, at den 5-årige dødelighed på 58,2 % er baseret på en population, der ikke er helt sammenlignelig med populationen af patienter, som er kandidater til behandling med dupilumab. Mere specifikt, så inkluderer Waejien-Smit et al.-studiet alle danske KOL-patienter, der i perioden 2000-2014 har oplevet deres første indlæggelseskrævende eksacerbation. Patienterne i BOREAS og NOTUS er derimod inkluderet, hvis de har haft mindst to moderate eller en alvorlig eksacerbation i året før screening. Da der er en overdødelighed i tiden lige efter en alvorlig eksacerbation, vil der være en andel af patienterne, der dør lige efter eksacerbationen og som bidrager til 5-års mortaliteten på 58,2 % hos danske patienter. Patienter, som går bort i forbindelse med deres første indlæggelseskrævende eksacerbation inkluderes ikke i BOREAS og NOTUS-studierne, da disse patienter allerede er gået bort inden screeningstidspunktet. For at korrigere diskrepansen mellem pejlingsmærket og populationen i ansøgers model, så fratrækker Medicinrådet andelen af patienter i Waejien-Smit et al.-studiet, der er gået bort i den første måned efter deres første indlæggelseskrævende eksacerbation, svarende til 10,4 %. Det betyder, at pejlingsmærket nu er en 5-årig dødelighed på 47,8 % for patienter med nuværende standardbehandling.

Dupilumab vil kun opstartes hos patienter, som er i stabil tilstand, som har mindst 80 % adhærens for inhalationsbehandling med LABA+LAMA+ICS og hvis inhalationsbehandling er optimeret, hvis komorbiditeter er gennemgået og behandling af disse optimeret. Patienter, som er i langvarig iltbehandling, var ekskluderet fra BOREAS og NOTUS, vil ikke være kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis. Patienter i langvarig iltbehandling har en øget dødelighed sammenlignet med den samlede population af KOL-patienter, ligesom dødeligheden er højere for patienter med en score på 3 eller højere på *Charlson Comorbidity Index* end for patienter med en score på 2 eller færre [6]. Medicinrådet vurderer, at 5-års-dødeligheden vil være lavere for den gruppe af patienter, end for den samlede population af patienter med KOL, som Waejien-Smit et al. er baseret på. Medicinrådet foretager derfor en følsomhedsanalyse, hvor 5-års-dødeligheden er sat til ca. 40 % og en følsomhedsanalyse, samt en følsomhedsanalyse hvor 5-års dødelighed sættes til ca. 60 %.



3) Andel af overdødelighed forklaret ved eksacerbationer (det relative forhold mellem de to justeringsfaktorer på SMR og IRR).

Medicinerådet har gennemgået de 7 kohortestudier, der undersøger KOL-patienters dødsårsager. I tråd med ansøgers vurdering finder Medicinerådet, at ingen af studierne har populationer, der er helt sammenlignelige med populationen af KOL-patienter i ansøgers model eller i Danmark. Medicinerådet godtager ansøgers antagelse om, at ca. 50 % af patienterne i ansøgers model dør som følge af eksacerbationer, da majoriteten af studierne peger i den retning. Antagelsen er dog behæftet med væsentlig usikkerhed, og Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse hvor andelen, der dør som følge af eksacerbationer, ændres med ± 10 %-point omkring de ca. 50 % i hovedanalysen.

3.2.6 Patientbevægelser og behandlingsvarighed i modellen

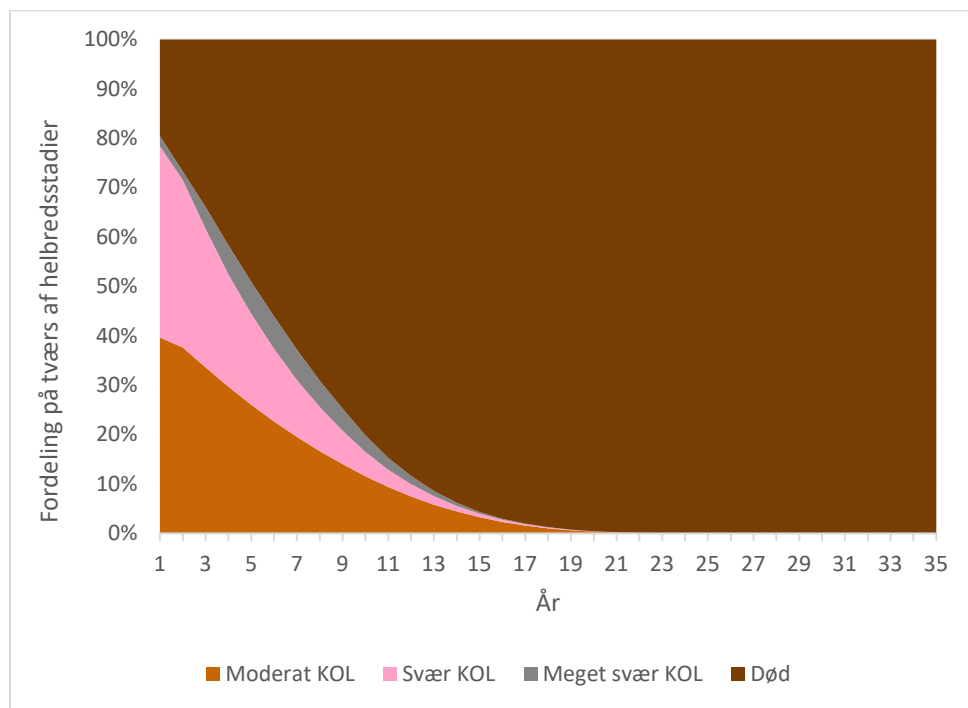
I Tabel 14 præsenteres den gennemsnitlige varighed i modellens stadier baseret på Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse. Patienterne i interventionsarmen opholder sig samlet set længere tid i de tre helbredsstadier "moderat", "svær" og "meget svær" end i komparatorarmen (5,95 vs. 5,32 år). Indenfor de forskellige helbredsstadier er der også variation mellem behandlingsarmene, hvor patienterne i interventionsarmen opholder sig relativt længere tid i helbredsstadierne "moderat" og "svær", så opholder patienterne i komparatorarmen sig relativt længere i helbredsstadiet "meget svær".

Tabel 14. Modelleret gennemsnitlig varighed i modellens stadier, ikke-diskonterede tal (år)

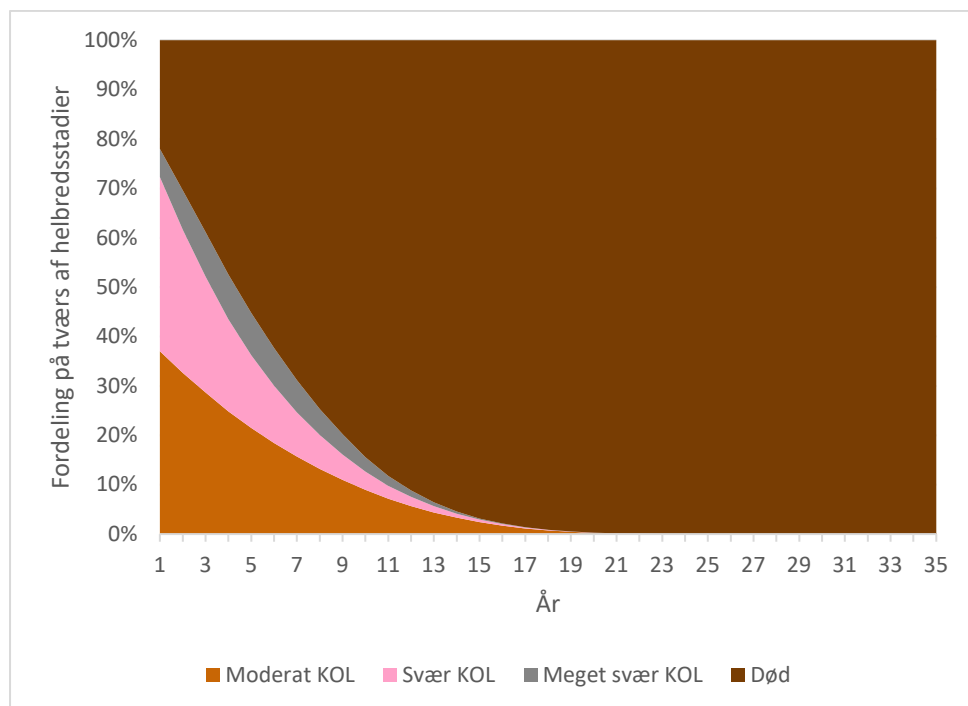
	Behandlingsvarighed	Moderat	Svær	Meget svær
Dupilumab + Baggrundsterapi	5,95	3,14	2,27	0,53
Baggrundsterapi	5,32	2,67	1,94	0,70

De absolutte niveauer for varighederne i de forskellige helbredsstadier er i særdeleshed drevet af ansøgers modellering af mortalitet i modellen. Uden justeringsfaktorerne på SMR og IRR, er den samlede behandlingsvarighed i de to behandlingsarme dobbelt så høj og det skyldes særligt, at patienterne opholder sig længere tid i helbredsstadiet med meget svær KOL. Mest relevant for QALY-gevinsten er dog den relative forskel mellem behandlingsarmenes varighed i de forskellige helbredsstadier, som drives både af modelleringen af mortalitet gennem det relative forhold mellem justeringsfaktorerne og af transitionssandsynlighederne.

I Figur 6 og Figur 7 vises patienternes bevægelser over tid mellem Markov modellens helbredsstadier for hhv. intervention og komparator.



Figur 6. Markov trace for dupilumab + baggrundsterapi fra Medicinrådets analyse



Figur 7. Markov trace for baggrundsterapi fra Medicinrådets analyse



Hvis der ikke er nogen justeringsfaktorer på hverken SMR eller IRR, så vandrer patienterne igennem modellens helbredsstadier for primært at dø i helbredsstadiet "Meget svær KOL". Hvorimod der med justeringsfaktoren på især overdødelighed ved eksacerbationer, er en tendens til at flere patienter dør i helbredsstadierne "Moderat KOL", "Svær KOL" og "Meget svær KOL".

Medicinrådets vurdering af patientbevægelser modellen

Medicinrådet vurderer, at den estimerede gennemsnitlige varighed i modellens fire helbredsstadier er behæftet med væsentlig usikkerhed. Det skyldes primært modelleringen af mortalitet i modellen.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i NOTUS-studiet. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

I NOTUS-studiet blev livskvalitetsdata indsamlet ved baseline, uge 24 og uge 52.

Tabel 15. EQ-5D-5L indeksscore ved baseline samt ændring fra baseline ved uge 24 og 52 vist for placebo- og dupilumab-gruppen i NOTUS-studiet

	Dupilumab (N=470)		Placebo (N=465)		Dupilumab vs. Placebo
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

Ansøger antager, at manglende data er *missing-at-random* og anvender en *mixed model for repeated measurements* (MMRM), hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. I Tabel 12 rapporteres de estimerede nytteværdier fordelt på GOLD-stadier. I Bilag 3 rapporteres parameterestimaterne fra ansøgers MMRM regression.



Tabel 16. Estimerede nytteværdier på tværs af GOLD-stadie og nyttefald forbundet med eksacerbationer

	Resultater [95% CI]	Instrument	Tarif (værdisæt brugt)	Bemærkninger
GOLD-1	■	EQ-5D-5L	DK	Estimatet er baseret på gennemsnit fra NOTUS-studiet.
GOLD-2	■	EQ-5D-5L	DK	Estimatet er baseret på gennemsnit fra NOTUS-studiet.
GOLD-3	■	EQ-5D-5L	DK	Estimatet er baseret på gennemsnit fra NOTUS-studiet.
GOLD-4	■	EQ-5D-5L	DK	Estimatet er baseret på gennemsnit fra NOTUS-studiet.
Fald i nytte forbundet med eksacerbationer				
Moderat eksacerbation - Akut	0,053	N/A	N/A	Udledt fra Jackson et al.
Svær eksacerbation - Akut	0,087	N/A	N/A	Udledt fra Jackson et al.
Moderat eksacerbation - Kronisk	0,013	N/A	N/A	Udledt fra Jackson et al.
Svær eksacerbation - Kronisk	0,021	N/A	N/A	Udledt fra Jackson et al.

Fald i nytte ved eksacerbationer

Da eksacerbationer har stor indflydelse på patientens fremtidige prognose, har ansøger valgt at inkludere både et kortvarigt fald i nytte (1 måned) samt et længerevarende fald i nytte (1 år), i forbindelse med eksacerbationer. Faldet i nytte er baseret på et studie af Jackson et al.



Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitetsmålingerne er sket ved baseline, uge 24 og uge 52. Da eksacerbationer har stor betydning for patienternes livskvalitet, ville information om tidspunkt for seneste eksacerbation forud for baseline målingen have været relevant, da patienternes livskvalitet potentielt kan være påvirket af en tidligere eksacerbation, forud for studiet.

Inddeling af livskvalitet relateret til lungeobstruktion tilføjer usikkerhed til den estimerede livskvalitet i modellen. I Bilag 3 fremgår det, at der i ansøgers MMRM ikke er en statistisk signifikant forskel i punktestimaterne for KOL-tilstandene moderat og svær relativt til KOL-tilstanden mild. Det er altså alene ved KOL-tilstanden meget svær, at man kan tale om en signifikant forskel i nytteværdi sammenlignet med KOL-tilstanden mild. Medicinrådet vælger derfor at udføre en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne i de fire KOL-tilstande antages at være ens (et gennemsnit af nytteværdierne anvendt i alle modellens helbredsstadier), for at undersøge hvilken indflydelse det har på resultatet, hvis kun fald i nytte relateret til eksacerbationer påvirker patienternes livskvalitet.

Der tilskrives også et fald i nytte som følge af eksacerbationer, hvilket vurderes at være relevant både i forhold til, at der sker et større fald i nytte på kort sigt, men også at det vil påvirke livskvaliteten i en længere periode. Ansøger har anvendt eksternt data fra et studie af Jackson et al., til trods for at der også er data fra NOTUS-studiet vedr. fald i nytte i forbindelse med eksacerbationer. Medicinrådet vælger for konsistensens skyld at anvende data fra NOTUS, der også anvendes som kilde til modellens øvrige livskvalitetsmål, se Tabel 17. Ændringen har meget begrænset indflydelse på analysens resultat.

Tabel 17. Nyttetfald forbundet med eksacerbationer

	Udledt fra Jackson et al. (Anvendt i ansøgers analyse)	Estimeret i NOTUS (Anvendt i Medicinrådets analyse)
Moderat eksacerbation - Akut	0,053	■
Svær eksacerbation - Akut	0,087	■
Moderat eksacerbation - Kronisk	0,013	■
Svær eksacerbation - Kronisk	0,021	■

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse er der inkluderet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger samt patient- og transportomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling, da der på nuværende tidspunkt ikke er godkendte behandlingsalternativer efter trippelterapi med LABA+LAMA+ICS.



Det er primært lægemiddelomkostningen for dupilumab, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for dupilumab og SoC som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og 1.4.

Ansøger antager, at patienterne modtager den fulde dosis af lægemidlerne og antager, at der ikke vil være spild i forbindelse med behandlingerne.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 18.

Tabel 18. Lægemiddelpriiser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (februar 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Dupilumab	300 mg	2 stk.	■	Amgros
Vilanterol, umeclidiniumbromid og fluticasonfuroat	92+55+22 µg	30 doser	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med den første administration af dupilumab på hospitalet samt træning i selvadministration. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med første administration, samt træning i selvadministration, anvender ansøger en DRG-takst på 1.989 DKK (DRG 2024: 17MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år]). Efter den første injektion administreres de efterfølgende injektioner af patienten selv derhjemme. Der er ingen yderligere administrationsomkostninger for disse injektioner.

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger for SoC, da den administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration, dog forventes oplæring i selvadministration at ske ved de første tre administrationer, hvor patienten derfor skal ind på hospitalet ambulant. Medicinrådet vurderer på baggrund af erfaring fra andre sygdomsområder, at en andel af patienterne vil have behov for hjælp til administrationen. Det estimeres at være ca. 10 % af patienterne, der vil få hjælp til dette fra en hjemmesygeplejerske.



3.4.3 Monitoreringsomkostninger

I ansøgers analyse antages ressourceforbruget ved sygdomsmonitorering at variere alt efter KOL-stadie og eksacerbationsstatus. Antagelser vedr. ressourceforbrug er baseret på et studie af Fenwick et al. 2021. Udover generel sygdomsmonitorering indgår der også i modellen ressourcer til håndtering af eksacerbationer. For yderligere information vedr. ansøgers antagelser vedr. ressourceforbrug se ansøgers ansøgning.

Ansøger har anvendt DRG-2024 takster samt honorartabel for overenskomst om almen praksis til at estimere enhedsomkostninger for forskellige kontakter til sundhedsvæsenet. Ansøger har valgt at dividere taksten for indlæggelse med 11, da trimpunktet for denne takst er 11 dage og ansøger ikke mener at patienterne vil være indlagt så længe.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at ansøgers tilgang til estimering af monitorering ikke afspejler de ressourcer, der bruges i dansk klinisk praksis. Medicinerådet vælger at ændre i antagelserne, så en moderat eksacerbation er forbundet med to besøg ved almen praktiserende læge (ét akut besøg og et opfølgingsbesøg), mens en svær eksacerbation vil være forbundet med én indlæggelse og efterfølgende en ambulant opfølgning. Medicinerådet ændrer også tilgangen til estimering af enhedsomkostning ved indlæggelse, så DRG-taksten anvendes uden at blive divideret med trimpunktet. Denne tilgang anses ikke som korrekt, da DRG-taksternes trimpunkt ikke afspejler den præcise indlæggelsestid, men et gennemsnit af forskellige aktiviteter, der kan kategoriseres med den pågældende DRG-takst.

Udover ressourceforbrug til behandling af eksacerbationer, inkluderes også omkostninger til monitorering af KOL-sygdommen samt behandling med dupilumab.

I Medicinerådets hovedanalyse antages patienter i sygdomsstadiet at have et kontrolbesøg én gang årligt. 66 % af patienterne antages at blive fulgt ambulant på hospitalet, mens de resterende 34 % af patienterne antages at blive fulgt i primærsektor (egen læge).

De anvendte enhedsomkostninger er vist i Tabel 19.

Tabel 19. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinerådets hovedanalyse

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	1.989	DRG 2024: 17MA98
Praktiserende læge	161	Honorartabel, dagtid, overenskomst om almen praksis 1. april til 1. oktober 2024
Indlæggelse	31.311	DRG 2024: 04MA12



3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med dupilumab og SoC (i form af LABA+LAMA+ICS). Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser fra Bhatt et al. 2023, med en forekomst på $\geq 5\%$, se afsnit 2.5.

Ansøger antager, at alle uønskede hændelser vil blive håndteret ved en konsultation ved praktiserende læge, med undtagelse af KOL-eksacerbation, som antages at være forbundet med en indlæggelse på hospitalet.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Forskellen mellem behandlingsrelaterede bivirkninger for de to behandlingsarme er ikke statistisk signifikant og vurderes ikke at medføre nogen reel forskel i ressourceforbruget i forbindelse med behandling med dupilumab. På baggrund af dette ekskluderes omkostninger til de behandlingsrelaterede bivirkninger fra Medicinerådets hovedanalyse.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 149 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers har lagt en times patienttid til alle aktiviteter, der udgør det tidsforbrug patienten har i forbindelse med transport til en given aktivitet.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger, men ekskluderer patienttiden ved en indlæggelse, hvor patientens almentilstand vurderes at være så dårlig, at tiden ikke kunne være brugt på anden nyttegivende aktivitet.

Antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 20.

Tabel 20. Patienters tidsforbrug i forbindelse med monitorering og administration anvendt i Medicinerådets hovedanalyse

Tidsforbrug	
Administration af subkutan lægemiddel + træning i selvadministration	2 timer
Ambulant besøg ved lungemedicinsk afdeling	1,5 timer
Besøg ved praktiserende læge	1,5 timer
Hospitalsindlæggelse	0 timer



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 21.

Tabel 21. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
5-årig dødelighed for baggrundsbefolkningen "pejlingsmærket" for justeringsfaktorerne af SMR og IRR	Baseret på studiet af Waejien-Smit et al., hvor den 5-årige dødelighed blandt KOL-patienter er 58,2 %	Baseret på studiet af Waejien-Smit et al., men fratrukket 10,4 %-point, så pejlingsmærket afspejler population i ansøgers model	Afsnit 3.2.5
Ændring af justeringsfaktorerne	Justeringsfaktorer for SMR og IRR på hhv. 2 og 3,35	Da Medicinrådet benytter et andet pejlingsmærke end ansøger, har det været nødvendigt at ændre justeringsfaktorerne, så det nye pejlingsmærke nås samtidig med at omtrent 50 % af overdødeligheden forklares af eksacerbationer. Medicinrådet anvender 1,3xSMR og 3,9xIRR.	Afsnit 3.2.5
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.4
Omkostninger til patienttid ved indlæggelse	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.5
Andel af patienter der kan selvadministrere dupilumab	100 %	90 % baseret på klinisk erfaring fra andre sygdomsområder.	Afsnit 3.4.2



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 0,42 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 320.695 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 763.081 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Dupilumab	Baggrundsbehandling	Forskel
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	5.370	0	5.370
Sygdomsmonitorering + håndtering af eksacerbationer	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	7.597	6.047	1.550
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	5,17	4,67	0,50
Totale QALY	4,19	3,77	0,42
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
Beregnet med AIP: 637.809			
Beregnet med SAIP: [REDACTED]			
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
Beregnet med AIP: 763.081			
Beregnet med SAIP: [REDACTED]			

Resultaterne af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er særligt drevet af forskelle i lægemiddelomkostninger og leveår/QALY-gevinst. Forskellen i lægemiddelomkostninger skyldes det faktum, at dupilumab er dyrere lægemiddel end nuværende standardbehandling i Danmark. Forskellen i leveår/QALY-gevinst drives i høj grad af modelleringen af mortalitet i modellen via. 1) de to justeringsfaktorer og deres indbyrdes forhold og 2) kalibreringen af modellen til at matche 5 års dødelighed blandt danske KOL-patienter. Det skyldes, at dupilumab reducerer antal eksacerbationer, hvilket betyder, at der i modellen er en lavere frekvens af eksacerbationer i interventionsarmen (oplyst af studiedata).



Når der så introduceres en relativt højere justeringsfaktor på overdødeligheden ved eksacerbationer, så er det en fordel for interventionsarmen, da patienterne her har færre eksacerbationer og derfor i mindre grad dør.

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekt af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer resultaterne af en række deterministiske følsomhedsanalyser i Tabel 23.



Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,42	■	■
Ingen justeringsfaktorer på SMR eller IRR	Justeringsfaktorerne på SMR og IRR sættes lig 1.	Der er væsentlig usikkerhed forbundet justeringsfaktorerne på SMR og IRR.	0,16	■	■
Ens nytteværdier på tværs af helbredsstadierne Gold-1 til Gold-4	Ens nytteværdi på tværs af helbredsstadier. Nyttens sættes til et gennemsnit af de estimerede nytteværdier fra NOTUS.	I ansøgers regression er der ikke en statistisk signifikant forskel mellem parameterestimerne for KOL-tilstandene moderat og svær sammenlignet med mild.	0,41	■	■
5 års overlevelse for patienter i baggrundsbehandling varieres	5 års dødelighed for patienter, der får baggrundsterapi på ca. 60 %.	Der er usikkerhed forbundet med det rette niveau for 5-års dødeligheden for baggrundsbefolkningen.	0,45	■	■
	5 års dødelighed for patienter, der får baggrundsterapi på ca. 40 %.		0,37	■	■
	Behandlingsophør efter år 1 på 20 % pr. år	Antagelsen om behandlingsophør efter 52. uge er ikke baseret på	0,39	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Behandlingsophør med dupilumab efter 52. uge på 15 % varierer	Behandlingsophør efter år 1 på 10 % pr. år	kliniske fund. Behandlingsophøret kunne lige så vel have været højere eller lavere end de antagne 15 %.	0,46	■	■ ■
Andel af patienter i baggrundsbehandling, der dør som følge af eksacerbationer varierer	Andel sættes til ca. 60 %	Der er usikkerhed forbundet med andelen, der dør som følge af eksacerbationer.	0,45	■	■ ■
	Andel sættes til ca. 40 %		0,38	■	■ ■

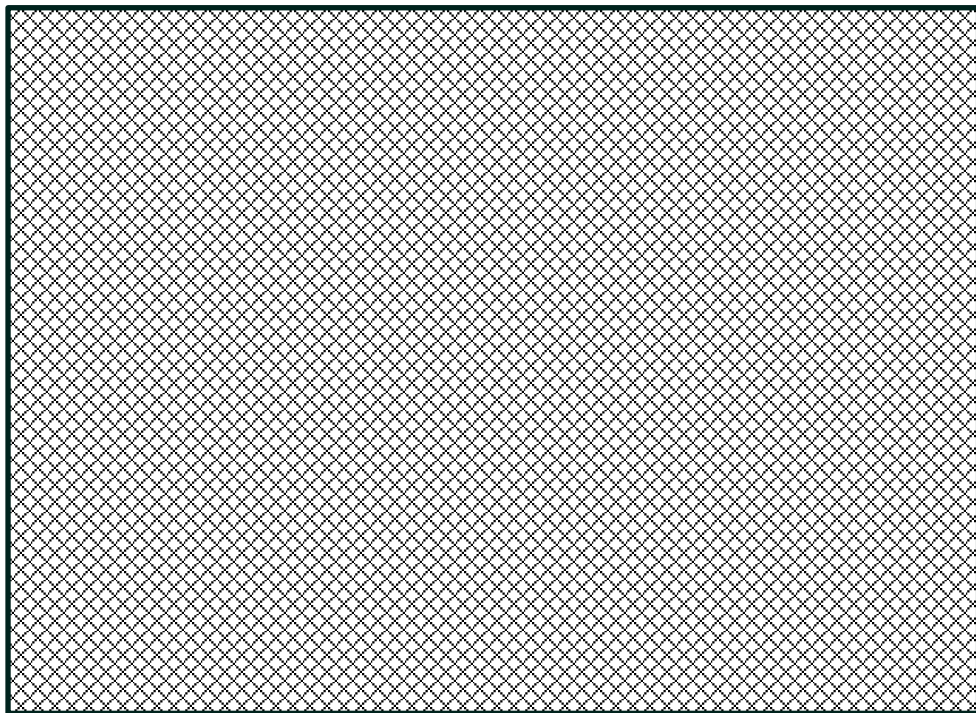


Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

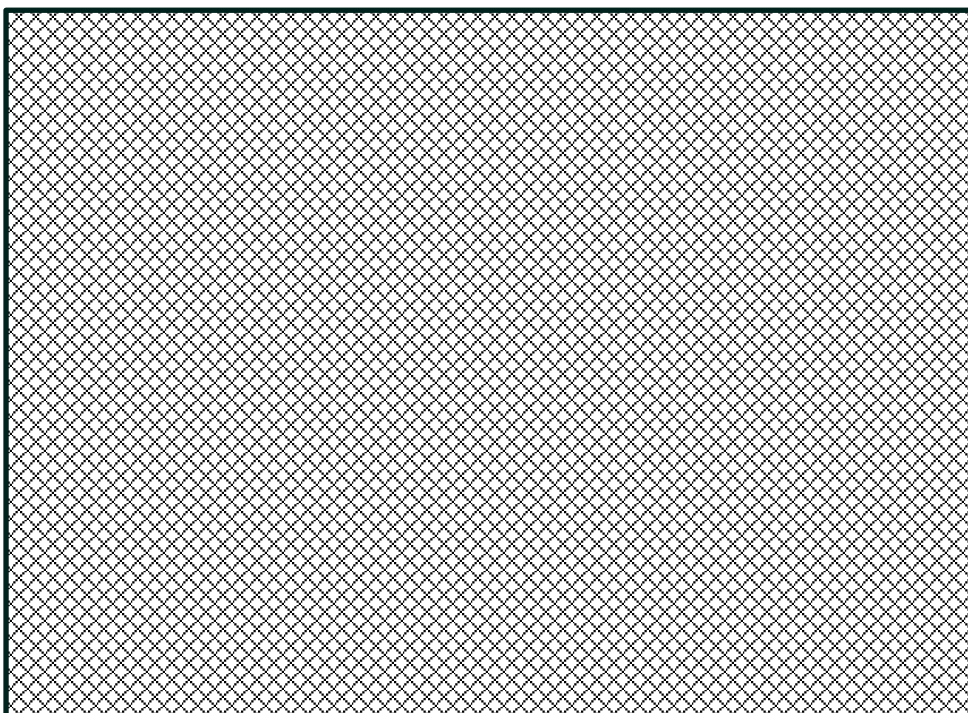
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre eksacerbationsrisiko, mortalitet relateret til eksacerbation og behandlingsophør.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 8.



Figur 8. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligning mellem Dupilumab + baggrundsterapi og baggrundsterapi

Figur 9 præsenterer sandsynligheden for at dupilumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 8.



Figur 9. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at Dupilumab + baggrundsterapi er omkostningseffektiv

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder vedr. modelstruktur, hvorvidt dupilumab reducerer mortalitet, og betydning af komorbiditet for studiets konklusioner. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 977 patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med dupilumab i første år og 203 nye patienter hvert af de efterfølgende år. Ansøger forventer, at kun 50 % af patienterne vil påbegynde behandlingen med dupilumab på grund af faktorer som alder, skrøbelighed og fortsættelse af nuværende behandling.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vælger at anvende ansøgers estimerede patientantal, men mener på baggrund af en klinisk vurdering, at markedsoptaget vil være højere.



Patientpopulationen, som indgår i beregningen af budgetkonsekvenserne, er derfor afgrænset til de patienter, som forventes at kunne få gavn af behandlingen baseret på deltagerne i de kliniske studier. Disse patienter vurderer Medicinrådet vil tage imod et behandlingstilbud.

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptag på 100 % ved en anbefaling

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 24.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 80 mio. DKK i år 5.

Tabel 24. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. KOL - Patienthåndbogen på sundhed.dk [internet]. [citeret 15. januar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/lunger/sygdomme/kol/kol/>
2. KOL - Lægehåndbogen på sundhed.dk [internet]. [citeret 15. januar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/obstruktive-lungesygdomme/kol/>
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. KOL – Behandling i stabil fase – DLS | Dansk Lungemedicinsk Selskab [internet]. 2023 okt [citeret 15. januar 2025]. Tilgængelig fra: <https://lungemedicin.dk/kol-behandling-i-stabil-fase/>
4. KOL – exacerbation og NIV – DLS | Dansk Lungemedicinsk Selskab [internet]. [citeret 16. januar 2025]. Tilgængelig fra: <https://lungemedicin.dk/kol-exacerbation-og-niv/>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - 2024 REPORT [internet]. Tilgængelig fra: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf
6. Falstie-Jensen AM. Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom - DrKOL.
7. European Medicines Agency. Produktresumé - dupilumab.
8. EPAR - dupilumab.
9. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363(12):1128–38.
10. European Medicines Agency. EPAR- dupilumab.
11. Løkke A, Hilberg O, Lange P, Ibsen R, Stratelis G, Licht S de F, et al. Disease Trajectories and Impact of One Moderate Exacerbation in Gold B COPD Patients</p> COPD. 2022;17:569–78.
12. Medicinrådet - Anbefalinger - nye lægemidler og indikations-udvidelser [internet]. [citeret 15. januar 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser>
13. Dupixent | European Medicines Agency (EMA) [internet]. 2017 [citeret 15. januar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
14. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. The Lancet Respiratory Medicine. 2025;S2213260024004090.



15. Minimum Clinically Important Difference (MCID)Untitled [internet]. 2025 [citeret 11. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.sgul.ac.uk/research/research-operations/research-administration/st-georges-respiratory-questionnaire/minimum-clinically-important-difference-mcid>
16. Fenwick E, Martin A, Schroeder M, Mealing SJ, Solanke O, Risebrough N, et al. Cost-effectiveness analysis of a single-inhaler triple therapy for COPD in the UK. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00480–2020.
17. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:137–48.
18. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study</p> . *COPD.* 2022;17:427–37.
19. Waeijen-Smit K, Jacobsen PA, Houben-Wilke S, Simons SO, Franssen FME, Spruit MA, et al. All-cause admissions following a first ever exacerbation-related hospitalisation in COPD. *ERJ Open Res.* 2023;9(1):00217–2022.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem og lungefibrose	
Formand	Indstillet af
Jon Torgny Rostrup Wilcke <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Lungemedicinsk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Enrika Snipaitė Dagilienė <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Pernille Hauschildt <i>Cheflæge</i>	Region Midtjylland
Sofie Lock Johansson (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Christian Niels Meyer <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jens Ulrik Jensen <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Thomas Øhlenschläger <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Allan Mikael Schrøder <i>Farmaceut, specialist i sygehusfarmaci</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Torkell Ellingsen <i>Ledende overlæge, klinisk professor</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Linda Marie Sevelsted Møller <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Dorte Chabert* <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Heinrich Andreasen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Finn Wulff <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*Medlemmet er lige indtrådt i fagudvalget og har ikke kunnet deltage i denne vurdering



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	17. december 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Bilag 1 – Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i studierne

Tabel 25. SAEs by primary SOC and PT observed in the BOREAS trial (safety population). Source: CSR data on file

SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=470)
Infections and infestations		
Pneumonia	■	■
COVID-19	■	■
Lower respiratory tract infection	■	■
COVID-19 pneumonia	■	■
Abdominal wall abscess	■	■
Bronchopulmonary aspergillosis	■	■
Cholecystitis infective	■	■
Epiglottitis	■	■
Herpes zoster	■	■
Pulmonary tuberculosis	■	■
Respiratory tract infection	■	■
Upper respiratory tract infection	■	■
Urinary tract infection	■	■
Appendicitis	■	■
Bronchitis bacterial	■	■
Influenza	■	■
Pneumonia bacterial	■	■
Pneumonia pneumococcal	■	■
Septic shock	■	■



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=470)
Subcutaneous abscess	■	■
Neoplasm benign, malignant, and unspecified (incl. cyst and polyps)		
Bladder transitional cell carcinoma	■	■
Glioblastoma	■	■
Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	■	■
Lung neoplasm	■	■
Lung neoplasm malignant	■	■
Rectal cancer	■	■
Squamous cell carcinoma of lung	■	■
Ductal adenocarcinoma of pancreas	■	■
Invasive ductal breast carcinoma	■	■
Lung adenocarcinoma	■	■
Pancreatic carcinoma metastatic	■	■
Prostate cancer	■	■
Squamous cell carcinoma of skin	■	■
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia	■	■
Polycythaemia	■	■
Blood loss anaemia	■	■
Immune system disorders		
Hypersensitivity	■	■
Anaphylactic reaction	■	■
Endocrine disorders		
Hyperparathyroidism	■	■
Metabolism and nutrition disorders		



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=470)
Diabetes mellitus inadequate control	■	■
Hypokalaemia	■	■
Hyponatraemia	■	■
Type 2 diabetes mellitus	■	■
Psychiatric disorders		
Psychotic disorder	■	■
Nervous system disorders		
Cerebral haemorrhage	■	■
Generalised tonic-clonic seizure	■	■
Ischaemic stroke	■	■
Syncope	■	■
Basal ganglia haemorrhage	■	■
Cerebral infarction	■	■
Cerebrovascular accident	■	■
Presyncope	■	■
Transient ischaemic attack	■	■
Cardiac disorders		
Cardiac failure	■	■
Coronary artery disease	■	■
Acute coronary syndrome	■	■
Acute myocardial infarction	■	■
Atrial fibrillation	■	■
Atrioventricular block second degree	■	■
Nodal rhythm	■	■
Angina unstable	■	■



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=470)
Arrhythmia	■	■
Atrioventricular block complete	■	■
Cardiac failure congestive	■	■
Cor pulmonale acute	■	■
Myocardial infarction	■	■
Tachycardia	■	■
Vascular disorders		
Hypertensive crisis	■	■
Deep vein trombosis	■	■
Hypertensive emergency	■	■
Peripheral artery occlusion	■	■
Peripheral vascular disorder	■	■
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Chronic obstructive pulmonary disease	■	■
Acute pulmonary oedema	■	■
Acute respiratory failure	■	■
Atelectasis	■	■
Pneumothorax	■	■
Respiratory failure	■	■
Acute respiratory distress syndrome	■	■
Bronchospasm	■	■
Chronic respiratory failure	■	■
Pneumothorax spontaneous	■	■
Pulmonary oedema	■	■
Gastrointestinal disorders		



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=470)
Colitis	■	■
Intestinal polyp	■	■
Pancreatitis acute	■	■
Umbilical hernia	■	■
Upper gastrointestinal haemorrhage	■	■
Abdominal pain	■	■
Gastritis	■	■
Intestinal ischaemia	■	■
Pancreatitis	■	■
Rectal haemorrhage	■	■
Hepatobiliary disorders		
Cholecystitis	■	■
Cholecystitis acute	■	■
Cholelithiasis	■	■
Hepatic failure	■	■
Hepatorenal syndrome	■	■
Bile duct stone	■	■
Hepatic function abnormal	■	■
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Rhabdomyolysis	■	■
Renal and urinary disorders		
Chronic kidney disease	■	■
Haematuria	■	■
Renal failure	■	■
Acute kidney injury	■	■



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=470)
Glomerulonephritis	■	■
Nephritis	■	■
Reproductive system and breast disorders		
Ovarian cyst	■	■
General disorders and administration site conditions		
Chest pain	■	■
Pyrexia	■	■
Sudden cardiac death	■	■
Injury, poisoning and procedural complications		
Ankle fracture	■	■
Fibula fracture	■	■
Head injury	■	■
Pneumothorax traumatic	■	■
Road traffic accident	■	■
Skin abrasion	■	■
Tibia fracture	■	■
Femoral neck fracture	■	■
Femur fracture	■	■
Rib fracture	■	■
Spinal compression fracture	■	■

Table note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab group. The table presents the number and percentage of patients with at least one treatment-emergent SAE. Abbreviations: SAE: serious adverse events, SOC: system organ class, PT: preferred term.



Tabel 26. Number (%) of patients with treatment-emergent SAE by primary SOC and PT in the safety population in NOTUS

SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=464)
Any class	■	■
INFECTIONS AND INFESTATIONS	■	■
Pneumonia	■	■
COVID-19 pneumonia	■	■
COVID-19	■	■
Pneumonia bacterial	■	■
Viral upper respiratory tract infection	■	■
Bacterial colitis	■	■
Clostridium difficile colitis	■	■
Diverticulitis	■	■
Gastrointestinal infection	■	■
Infective eksacerbation of chronic obstructive airways disease	■	■
Influenza	■	■
Orchitis	■	■
Pneumonia pneumococcal	■	■
Pneumonia streptococcal	■	■
Respiratory tract infection	■	■
Suspected COVID-19	■	■
Anal abscess	■	■
Bronchitis	■	■
Lower respiratory tract infection bacterial	■	■
Nasal candidiasis	■	■
Oropharyngeal candidiasis	■	■



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=464)
Pneumonia klebsiella	■	■
Pneumonia pseudomonal	■	■
Urinary tract infection	■	■
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	■	■
Adenocarcinoma of colon	■	■
Papillary thyroid cancer	■	■
Prostate cancer	■	■
Squamous cell carcinoma of skin	■	■
Chronic myelomonocytic leukaemia	■	■
Invasive ductal breast carcinoma	■	■
Squamous cell carcinoma of lung	■	■
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	■	■
Autoimmune haemolytic anaemia	■	■
Iron deficiency anaemia	■	■
Anaemia	■	■
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	■	■
Anaphylactic reaction	■	■
ENDOCRINE DISORDERS	■	■
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	■	■
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	■	■
Decreased appetite	■	■
Hyponatraemia	■	■
Hyperkalaemia	■	■
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	■	■



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=464)
Cerebral infarction	■	■
Cerebrovascular accident	■	■
Headache	■	■
Ischaemic stroke	■	■
Lacunar stroke	■	■
Syncope	■	■
Transient ischaemic attack	■	■
Vocal cord paralysis	■	■
EYE DISORDERS	■	■
Cataract	■	■
CARDIAC DISORDERS	■	■
Cardiac failure congestive	■	■
Atrial fibrillation	■	■
Cardiac arrest	■	■
Cardiac failure	■	■
Cardiogenic shock	■	■
Cor pulmonale	■	■
Mitral valve incompetence	■	■
Sinus node dysfunction	■	■
Supraventricular tachycardia	■	■
Acute myocardial infarction	■	■
Angina pectoris	■	■
Angina unstable	■	■
Cardiovascular disorder	■	■



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=464)
Myocardial infarction	■	■
Myocardial ischaemia	■	■
Postinfarction angina	■	■
Ventricular arrhythmia	■	■
VASCULAR DISORDERS	■	■
Deep vein thrombosis	■	■
Hypertensive crisis	■	■
Extremity necrosis	■	■
Peripheral arterial occlusive disease	■	■
Peripheral vascular disorder	■	■
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	■	■
Chronic obstructive pulmonary disease	■	■
Pneumothorax	■	■
Hydrothorax	■	■
Hypoxia	■	■
Pleurisy	■	■
GASTROINTESTINAL DISORDERS	■	■
Abdominal hernia	■	■
Abdominal pain	■	■
Upper gastrointestinal haemorrhage	■	■
Large intestinal stenosis	■	■
Small intestinal obstruction	■	■
Subileus	■	■
HEPATOBIILIARY DISORDERS	■	■



SAE	Dupilumab (N=469)	Placebo (N=464)
Cholecystitis	■	■
RENAL AND URINARY DISORDERS	■	■
Acute kidney injury	■	■
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	■	■
Benign prostatic hyperplasia	■	■
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	■	■
Sudden death	■	■
Death	■	■
Non-cardiac chest pain	■	■
Sudden cardiac death	■	■
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	■	■
Ankle fractur	■	■
Thermal burn	■	■
Tibia fracture	■	■
Fall	■	■
Femur fracture	■	■



8.2 Bilag 2 - Oversigt over besvarelser for SGRQ

Time point	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to
Baseline	■	■	■	■
	■	■	■	■
Week 4	■	■	■	■
	■	■	■	■
Week 12	■	■	■	■
	■	■	■	■
Week 24	■	■	■	■
	■	■	■	■
Week 36	■	■	■	■
	■	■	■	■
Week 52	■	■	■	■
	■	■	■	■

8.3 Bilag 3 - Oversigt regressionsresultater for helbredsrelateret livskvalitet

Class or unit		Estimate (SE)	95% CI	P value
Intercept		■	■	■
Age	1 year	■	■	■
Gender, Male	Male (ref: Female)	■	■	■
Single index score at baseline, 1 point	1 point	■	■	■
Health State - GOLD status				



Class or unit	Estimate (SE)	95% CI	P value
Moderate FEV1 (ref: Mild FEV1)			
Severe FEV1 (ref: Mild FEV1)			
Very Severe FEV1 (ref: Mild FEV1)			

8.4 Bilag 4 – Transitionssandsynligheder fra BOREAS og NOTUS samt justeringsfaktorer fra Whittaker 2022

Dupilumab + Background therapy	Moderate exacerbation	Severe exacerbation
Mild COPD		
Moderate COPD		
Severe COPD		
Very severe COPD		

Background therapy	Moderate exacerbation	Severe exacerbation
Mild COPD		
Moderate COPD		
Severe COPD		
Very severe COPD		



Table 1. Revised IRR for future moderate and severe exacerbation by baseline frequency and severity of exacerbation. Source: Whittaker 2022

Prior exacerbation status	IRRs for moderate exacerbation		IRRs for severe exacerbation	
	From Whittaker 2022	Revised	From Whittaker 2022	Revised
No exacerbation	1 (ref)	0.41 (1/2.44)	1 (ref)	0.72 (1/1.38)
2 moderate exacerbations only	2.44	1 (ref)	1.38	1 (ref)
1 severe exacerbation	2.48	1.02 (2.48/2.44)	2.66	1.9 (2.66/1.38)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk