

Bilag til direkte indplacering af depemokimab i Medicinrådets af evidensgennemgang vedrørende lægemidler til svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypyper (CRS_wNP)

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. depemokimab
2. Ansøgers endelige ansøgning vedr. depemokimab
3. Ansøgers notat til Rådet vedr. depemokimab

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

31.08.2026

LSC/DBS

Forhandlingsnotat

Dato for vurdering i Medicinrådet	30.09.2026
Leverandør	GSK
Lægemiddel	Exdensur (depemokimab)
Ansøgt indikation	Svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Indikationsudvidelse (direkte indplacering)

Prisinformation

Amgros har følgende pris på Exdensur:

Tabel 1: Aftalepris

Lægemiddel	Styrke (pakning)	AIP (DKK)	Nuværende SAIP (DKK)	Nuværende rabat ift. AIP
Exdensur	100 mg (1 stk.) (pen)	60.579,00		
Exdensur	100 mg (1 stk.) (sprøjte)	60.579,00		

Aftaleforhold

Amgros har en eksisterende aftale på Exdensur, som gælder frem til den 31.01.2026.

Konkurrencesituationen

Exdensur er forventet indplaceret som en del af behandlingsvejledningen for CRSwNP. De øvrige lægemidler der indgår i behandlingsvejledningen er: Dupixent (dupilumab), Nucala (mepolizumab), Omlyclo (omalizumab) og Tezspire (tezepelumab). I Medicinrådets opsummering vedr. ligestillede lægemidler til CRSwNP er sammenligningsgrundlag på tre år, hvorfor tabel 2 nedenfor viser lægemiddeludgifter ved en behandlingsperiode på tre år.

Tabel 2: Lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke (pakning)	Dosering*	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. behandlingsperiode** (SAIP, DKK)
Exdensur	100 mg (1 stk.)	100 mg hver 6. måned, s.c.		
Dupixent	300 mg (2 stk.)	300 mg hver 2. uge, s.c.		
Dupixent	300 mg (2 stk.)	300 mg hver 2. uge og dosisreduktion til hver 4. uge efter 24 uger for 90 % af patienterne, s.c.		
Nucala	100 mg (1 stk.)	100 mg hver 4. uge, s.c.		
Omlyclo	150 mg (1 stk.)	300 mg hver 4. uge, s.c.		
Tezspire	210 mg (1 stk.)	210 mg hver 4. uge, s.c.		

* Dosering jf. Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP) tabel 3

**Behandlingsperiode på tre år

Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering	Link til status
Sverige	Ikke ansøgt	
England	Ikke ansøgt	Link til status

Opsummering

Amgros har en eksisterende aftale på Exdensur.



Ansøgning om vurdering af
Depemokimab ved at opdatere
eksisterende behandlingsvejledning og
lægemiddelrekommendation for
lægemidler til svær kronisk
rhinosinusitis med næsepolypper



Kontakt information

Kontakt information

Navn	Nikoline Vestergaard
Titel	Market Access & Tender Manager
Telefonnummer	+45 2469 9127
E-mail	nikoline.x.vestergaarddich@gsk.com



Indholdsfortegnelse

Kontakt information	2
Tabeller og Figurer	4
Forkortelser	7
1. Oplysninger om lægemidlet	9
2. Oversigtstabel	10
3. Patient population, intervention og komparator	11
3.1 Sygdommen, patientpopulationen, nuværende behandlingsmuligheder og valg af komparator	11
3.2 Interventionen	11
3.2.1 Interventionen i relation til dansk klinisk praksis	13
4. Overblik over litteratur	14
5. Klinisk spørgsmål 1	22
5.1 Effekten af Depemokimab sammenlignet med Mepolizumab for patienter med CRSwNP	22
5.1.1 Relevante studier	22
5.1.2 Sammenlignelighed af studier	23
5.1.3 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier og med danske patienter, der er egnede til behandling	28
5.2 Komparativ analyse af effekt og sikkerhed	30
5.2.1 Effekt og sikkerhed: ANCHOR-1	30
5.2.2 Effekt og sikkerhed: ANCHOR-2	32
5.2.2.1 Subgruppeanalyse – integreret analyse fra ANCHOR-1 & 2	33
5.2.3 Effekt og sikkerhed: SYNAPSE	35
5.2.4 Kvalitativ beskrivelse af sikkerhedsdata	36
5.2.5 Forskelle i definitioner af endepunkter mellem studier	36
5.2.6 Syntesemetode	37
5.2.6.1 Primær effektanalyse	37
5.2.6.2 Hovedanalytisk tilgang	38
5.2.6.3 Følsomhedsanalyser	41
5.2.6.4 Sekundære analyser	41
5.2.7 Resultater fra den komparative analyse	43
6. Referencer	51
Appendix A. Studiekarakteristika	52
Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie	71
Appendix C. Subgruppeanalyse	94



Appendix D. Komparativ analyse af effekt 105

Appendix E. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering..... 140

D.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator	140
D.1.2 Søgestrategier	143
D.1.3 Systematisk udvælgelse af studier	150
D.1.4 Kvalitetsvurdering	157
D.1.5 Ikke-offentliggjorte data	158

Tabeller og Figurer

Tabel 1 Effektkriterier vedr. biologiske lægemidler til svær CRSwNP	12
Tabel 2 Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed	14
Tabel 3: Sammenligning af SYNAPSE og ANCHOR-1 og ANCHOR-2 studierne.	24
Tabel 4: Baselinekarakteristika for patienter i studierne inkluderet i den komparative analyse af effekt og sikkerhed	25
Tabel 5: Sammenligning af ANCHOR-studiernes og Medicinrådets opstartskriterier for behandling med biologiske lægemidler ved CRSwNP.	29
Tabel 6: Oversigt over forventet populationsgennemsnitlige output efter type.	40
Tabel 7: Resultater fra den komparative analyse af depemokimab vs. placebo for patienter med CRSwNP.	44
Tabel 8: Subgruppeanalyse - personer med mindst 1 operation, EOS ≥ 300 celler/ μ L, samt INCS.	46
Tabel 9: Subgruppeanalyse - patienter med mindst 1 operation ved baseline.....	47
Tabel 10: subgruppeanalyse - personer med en astmadiagnose.	48
Tabel 11: Subpopulation med baseline blod eosinofiler ≥ 300 celler/ μ L.	49
Tabel 12: Vigtigste karakteristika for inkluderede studier.	52
Tabel 13 Vigtigste karakteristika for inkluderede studier	58
Tabel 14 Vigtigste karakteristika for inkluderede studier	65
Tabel 15: Resultater i ANCHOR-1	71
Tabel 16: Resultater i ANCHOR-2	81
Tabel 17: Resultater i SYNAPSE	88
Tabel 18: Subgruppe - Baselinekarakteristik af personer med mindst én tidligere næseoperation før baseline, screening eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μ L, samt samtidig stabil behandling med intranasal kortikosteroid (INCS).....	95
Tabel 19: Effekresultater fra subgruppeanalyse af pooled data fra ANCHOR-1 og 2	99
Tabel 20: Gennemsnitlige kovariatværdier observeret i den generelle CRSwNP-population på tværs af ANCHOR-studierne anvendt i regressionsanalysen.....	118
Tabel 21: Baselinekarakteristika, Gennemsnitlige kovariatværdier hos patienter med ≥ 1 operation før baseline, screeningen eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μ L, og som modtog stabil behandling med INCS ANCHOR-1 & 2 (N=238), SYNAPSE (N=326).....	120
Tabel 22: Baselinekarakteristika, Gennemsnitlige kovariatværdier hos patienter med ≥ 1 tidligere operation, ANCHOR-1 & 2 (N=333), SYNAPSE (N=407).....	120
Tabel 23: Baselinekarakteristika, Gennemsnitlige kovariatværdier hos patienter med baseline astma, ANCHOR-1 & 2 (N=292), SYNAPSE (N=289).....	121
Tabel 24: Baselinekarakteristika, Gennemsnitlige kovariatværdier hos patienter med baseline blod eosinofil tælling på mindst 300 celler/ μ L, ANCHOR-1 & 2 (N=316), SYNAPSE (N=278).....	123



Tabel 25: Komparativ analyse af studier, der sammenligner depemokimab med mepolizumab til patienter med CRSwNP, ANCHOR-1 & 2 (N=528), SYNAPSE (N=407)	124
Tabel 26: Subgruppeanalyse - patienter med ≥ 1 operation før baseline, screening eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μ L, og som modtog stabil behandling med INCS ANCHOR-1 & 2 (N=238), SYNAPSE (N=326).....	128
Tabel 27: Subgruppeanalyse – patienter med ≥ 1 tidligere operation, ANCHOR-1 & 2 (N=333), SYNAPSE (N=407).....	131
Tabel 28: Subgruppeanalyse – patienter med baseline astma, ANCHOR-1 & 2 (N=292), SYNAPSE (N=289)	134
Tabel 29: Subgruppeanalyse – patienter med baseline blod eosinofil tælling på mindst 300 celler/ μ L, ANCHOR-1 & 2 (N=316), SYNAPSE (N=278).....	137
Tabel 30: Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen.	141
Tabel 31: Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen.	141
Tabel 32: Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.	142
Tabel 33: Søgestrategi for Embase.	143
Tabel 34: Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studie.	150
Tabel 35: Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne.....	153

Figur 1: Gennemsnitlige populationsforskelle i ændring fra baseline (CFB) i total endoskopisk NPS ved uge 52 i den samlede CRSwNP-populationen (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).	107
Figur 2: Populationsgennemsnitlige marginale odds ratio for at opnå >1 -punkts fald fra baseline i NP-score ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population, (faste effekter med kovariatjustering).	108
Figur 3: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i sandsynlighed for at opnå et ≥ 1 -punkts fald fra baseline i NP-score ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).....	109
Figur 4: Populationsgennemsnitlige marginale middelværdiforskelle i ændring fra baseline (CFB) i SNOT-22 totalscore ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).....	110
Figur 5: Populationsgennemsnitlige marginale odds ratio for at opnå et $\geq 8,9$ -punkts fald fra baseline i SNOT-22 totalscore ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).....	111
Figur 6: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i sandsynlighed for at opnå et $\geq 8,9$ -punkts fald fra baseline i SNOT-22 totalscore ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).	112
Figur 7: Populationsgennemsnitlige marginale odds ratio for at have brug for mindst én behandling med systemiske kortikosteroider (SCS) for CRSwNP inden uge 52 i den samlede CRSwNP-population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).	113
Figur 8: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i sandsynlighed for at få brug for mindst én behandling med systemiske kortikosteroider (SCS) for CRSwNP inden uge 52 i den samlede CRSwNP-population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).	114
Figur 9: Populationsgennemsnitlige marginale odds ratios for at kræve mindst én næseoperation for CRSwNP inden uge 52 i den samlede CRSwNP-population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).....	115
Figur 10: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i sandsynlighed for at kræve mindst én næseoperation for CRSwNP inden uge 52 i den samlede CRSwNP-population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).	116
Figur 11: Observerede Kaplan–Meier-kurver for tid til første næseoperation for CRSwNP inden uge 52 — den samlede CRSwNP-population.....	117



Figur 12: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i den gennemsnitlige overlevelsestid (RMST) til første næseoperation inden uge 52 i den samlede population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).	118
Figur 13: SLR-metodik.....	140
Figur 14: PRISMA diagram	152



Forkortelser

ACQ	Asthma Control Questionnaire
ADA	Anti-lægemiddel antistoffer
ADaM	Analysis Data Model
AE	bivirkninger
AERD	Aspirin-exacerbated respiratory disease
BEC	Blood eosinophile Count
BMI	Body Mass Index
CFB	Change from baseline
CI CI	Confidence Interval
CrI	Credible interval
CRS	Chronic Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps
DIC	Deviance information criterion
EGPA	Eosinofil granulomatose med polyangiitis
EKG	Elektrokardiogram
EM	Effect modifier
ENPS	Endoscopic nasal polyp score
EOS	Eosinophils
EPOS2020	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020
ESS	Endoscopic Sinus Surgery
FAS	Fuldt analysesæt
FESS	Funktionel Endoskopisk Sinus Surgery
HIV	human immundefektvirus
ICS	Inhaled Corticosteroid
INCS	Intranasal kortikosteroid
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
INCS	Intranasal corticosteroids



IPD	Individuelle patientdata
ITC	Indirekte sammenligning
ITT	Intent-to-treat
Ln	Logistic regression
LOOIC	Leave-one-out information criterion
MD	Mean difference
mITT	Modified Intent-to-treat
ML-NMR	Multi-level network meta-regression
NAb	Neutraliserende antistoffer
NMA	Network meta-analysis
NP	Nasal Polyp
NPS	Nasal Polyp Score
OCS	Oral corticosteroid
OR	Odds ratio
PF	Prognostic factor
PH	Proportional hazards
PICO	Populations, interventions, comparators, and outcomes
QoL	Quality of Life
RCT	Randomiseret klinisk forsøg
RMST	Restricted mean survival time
SAE	Severe adverse event
SC	Subkutan
SCS	Systemic Corticosteroids
SD	Standard deviation
SE	Standard Error
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test-22
SoC	Standard of care
URTI	Akut sinusitis eller øvre luftvejsinfektion
VAS	Visuel Analog Skala
VRS	Verbal Respons Skala



1. Oplysninger om lægemidlet

Oversigt over lægemidlet

Handelsnavn	Exdensur
Generisk navn	Depemokimab
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)	Depemokimab er indiceret som tillægsbehandling med intranasal kortikosteroider til behandling af voksne patienter med svær CRSwNP, for hvem behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol.
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	GlaxoSmithKline Pharma A/S + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com
ATC-kode	R03DX12
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Nej
(Forventet) Dato for EU-godkendelse	16. februar 2026
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Nej
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Nej
Andre indikationer godkendt af EMA	Depemokimab forventes godkendt af EMA til vedligeholdelsesbehandling af svær eosinofil astma hos patienter fra 12 år og ældre, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på højdosis inhalerede kortikosteroider (ICS) plus en anden vedligeholdelsesbehandling.
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Nej
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	100 mg injektionsvæske i fyldt sprøjte Hver 1 ml fyldt sprøjte indeholder 0,2 mg polysorbat 80 Depemokimab leveres i 1 stk. pakke.



2. Oversigtstabel

Resume

**Terapeutisk indikation
relevant for vurderingen**

Depemokimab er indiceret som tillægsbehandling med intranasal kortikosteroider til behandling af voksne patienter med svær CRSwNP, for hvem behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol.

Dosering og administration:

Den anbefalede dosis af depemokimab er 100 mg, administreret subkutant én gang hver 6. måned

Valg af komparator

Mepolizumab (Nucala)

Vigtigste effekt endepunkt

Endoskopisk Nasal polyp score (NPS)
Nasal obstruktion (vurderet ved VRS)
Næseflåd (vurderet ved VRS)
Nedsat lugtesans (vurderet ved VRS)
SNOT-22
Tid til første CRSwNP-operation eller brug af sygdomsmulderende medicin.
ACQ-5 score

**Vigtigste alvorlige
bivirkninger for intervention
og komparator**

Andelen af deltagere med alvorlige bivirkninger (SAE'er) var lavere i depemokimab-gruppen end i placebogruppen (3% for depemokimab mod 5% for placebo i ANCHOR 1; 3% for depemokimab mod 8% for placebo i ANCHOR 2). Ingen SAE'er blev rapporteret hos mere end én deltager i begge ANCHOR studier i depemokimab-gruppen. I placebogruppen var astma den eneste alvorlige bivirkning, som blev rapporteret hos mere end 1 deltager i ANCHOR 2. Ingen SAE'er blev vurderet som relateret til behandling med depemokimab i studiet af forskerne. Der blev ikke rapporteret om nogen dødelige SAE'er i undersøgelsen.



3. Patient population, intervention og komparator

3.1 Sygdommen, patientpopulationen, nuværende behandlingsmuligheder og valg af komparator

Kronisk rhinosinuitis (bihulebetændelse) med næsepolypper (CRSwNP) er en tilstand med kronisk inflammation i næse og bihuler. Symptomer på svær CRSwNP omfatter sekretion fra næsen, vejrtrækningsbesvær, tab af lugtesansen samt trykken og smerter omkring pande, næse eller øjne. Patienter med svær CRSwNP har væsentlig nedsat kvalitet af nattesøvn og problemer med at udføre hverdagsaktiviteter såsom motion m.m. Det betyder, at patienterne oplever nedsat livskvalitet og øget arbejdsfravær grundet deres sygdom [1].

Behandlingen af CRSwNP er primært symptomlindrende, da helbredelse oftest ikke er muligt. Formålet med behandlingen er at reducere mængden og sværhedsgraden af symptomerne. Der foreligger god evidens for behandling med kortikosteroider, både lokalt i næsen og systemisk. Effekten er dog oftest midlertidig. Ydermere, skal behandling med systemisk kortikosteroid begrænses grundet langsigtede bivirkninger. Derudover anvendes næseskylning, da dette lindrer symptomerne og øger tilgængeligheden af nasal steroid. Patienter, som ikke har effekt af denne behandling eller hurtigt oplever tilbagefald i sygdommen, får tilbudt operation, hvor næsepolypperne fjernes og bihulerne åbnes. En betydelig andel af patienter oplever dog fornyet sygdom efter operation, og disse patienter har behov for at modtage behandling for refraktær sygdom. Dette består i dansk klinisk praksis af re-operation og/eller systemisk kortikosteroid [1].

Personer med CRSwNP, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af funktionel endoskopisk sinuskirurgi og/eller systemiske kortikosteroider, og som opfylder kriterierne for opstart af behandling, tilbydes behandling med et biologisk lægemiddel. De nye monoklonale antistoffer (biologiske lægemidler) bruges til behandling af Type-2 sygdomme såsom CRSwNP; de reducerer akutte rhinologiske forværringer, mindsker polypstørrelse, reducerer lugttab, øger luftstrømmen, mindsker næsesekretioner og forbedrer komorbiditeter såsom astma og aspirinintolerance, hvilket dermed øger livskvaliteten (QoL) [1].

I Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. biologiske lægemidler til CRSwNP anbefales mepolizumab eller dupilumab som tillægsbehandling. Det vurderes, at cirka 120 patienter årligt er kandidater til behandling med biologiske lægemidler [1].

3.2 Interventionen

Depemokimab virker ved at binde til cytokinet IL-5, som er central for type 2-inflammation, en afgørende del af astmapatogenesen. Ved at binde til IL-5, hæmmer depemokimab IL-5's bioaktivitet, hvilket reducerer IL-5-medieret inflammation. IL-5 er ansvarlig for vækst, differentiering, og aktivering af eosinofile samt deres overlevelse i væv. Depemokimab forhindrer IL-5 i at interagere med IL-5-receptor-alfa, blokerer denne binding effektivt med høj affinitet og specificitet. Depemokimab har høj affinitet og specificitet til human IL-5, hvilket forhindrer dens binding til IL-5-receptor-alfa på celleoverfladen. Det indeholder en tredobbelt aminosyresubstitution (YTE) i Fc-regionen, hvilket forbedrer bindingen til den neonatale Fc-receptor og dermed forlænger lægemidlets halveringstid. Dette gør det muligt at administrere depemokimab hver sjette måned.



Overblik over interventionen

Terapeutisk indikation relevant for vurderingen

Depemokimab er indiceret som tillægsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling af voksne patienter med svær CRSwNP, for hvem behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol.

Administrationsform

Subkutan injektion

Dosering

100 mg hver 6 måned

Skal lægemidlet administreres med andre lægemidler?

Nej

Behandlingens varighed / kriterier for afslutning af behandling

Behandling skal seponeres, hvis patienten:

- vurderes at have brug for behandling med systemisk kortikosteroid og/eller re-operation.
- ikke har opnået respons ved 2 ud af 4 kriterier i tabellen nedenfor (og skift fra lægemiddel med anden virkningsmekanisme er forsøgt, eller det er vurderet, at et sådant skift ikke vil have effekt).
- er forsøgt dosisreduceret men oplevede aftagende behandlingseffekt, som ikke forbedredes ved genoptagning af fuld dosis.

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

Tabel 1 Effektkriterier vedr. biologiske lægemidler til svær CRSwNP

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



Overblik over interventionen

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

Nødvendig monitorering, både under administration og under behandlingsperioden

Effekten af behandling med biologiske lægemidler skal vurderes 16, 24 og 52 uger efter opstart af behandling og derefter hver 6. måned. Opfølgning ved 16 uger er med henblik på at sikre compliance og registrere bivirkninger, som kan føre til behandlingsophør. Opfølgning ved 24 og 52 uger er med henblik på at evaluere effekt af behandlingen. Dette ved en evaluering af effekt på Nasal polyp score, SNOT-22, vurdering af lugtesans og bedring af komorbiditet ACQ-score.

Behov for diagnostik eller andre test

N/A

Paknings størrelse(r)

1 stk.

3.2.1 Interventionen i relation til dansk klinisk praksis

Depemokimab, en langtidsvirkende IL-5 antagonist, forventes at blive vurderet som ligeværdig med de allerede godkendte lægemidler i Danmark (mepolizumab og dupilumab). Det vil derfor kunne integreres som endnu et behandlingsalternativ, specifikt for patienter med CRSwNP.

Depemokimab vil blive brugt som tillæg til eksisterende standardbehandling hos personer, der ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol.



4. Overblik over litteratur

Denne sektion præsenterer den litteratur, der danner grundlag for ansøgningen. Evidensen er baseret på to fase 3 RCT-studier, hvor depemokimab sammenlignes med placebo, samt en indirekte sammenligning (ITC), hvor depemokimab vurderes i forhold til den nuværende standardbehandling med mepolizumab. Sammenligningen omfatter parametre inden for effekt, sikkerhed og livskvalitet. Metoden for litteratursøgningen er detaljeret beskrevet i Appendix E.

Tabel 2 Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Studienavn, NCT identifikator og reference	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og opfølgningsperiode
ANCHOR-1, NCT05274750 Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3,	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, fase 3-studie	52 uger	Start: 22/04/22 Færdiggørelse: 27/08/24	Voksne med kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)	Depemokimab 100 mg SC + SoC Administreret en gang hver 26 uge som supplerende vedligeholdelsesbehandling	placebo + SoC Administreret en gang hver 26 uge som supplerende vedligeholdelsesbehandling	1	Primære endepunkter: Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk NPS ved uge 52 (centralt aflæst). Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (verbal respons skala [VRS]) fra uge 49 til uge 52. Sekundære endepunkter: Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomsscore for rhinoré (løbende næse) (VRS) fra uge 49 til uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomsscore for lugttab (VRS) fra uge 49 til uge 52.



Studienavn, NCT identifikator og reference	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og opfølgningsperiode
randomised, double-blind, parallel trials, Gevaert, Philippe et al., The Lancet, Volume 405, Issue 10482, 911 - 926 [2]								Ændring fra baseline i Lund Mackay CT-score ved uge 52. Ændring fra baseline i Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) totalscore ved uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS) fra uge 21 til uge 24. Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk NPS ved uge 26. Integrerede sekundære endepunkter: Tid til første næseoperation (faktisk eller registrering på venteliste) eller sygdomsmodulerende medicin for kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP) op til uge 52 (Resultaterne er pooled fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2) Tid til første næseoperation (faktisk) eller sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP op til uge 52 (Resultaterne er pooled fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2) Procentdel af deltagere, der kræver mindst 1 behandling med systemiske kortikosteroider eller



Studienavn, NCT identifikator og reference	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og opfølgningsperiode
								sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP eller næseoperation (faktisk) i løbet af uge 52 behandlingsperioden
								Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52 (Resultaterne er pooled fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2)
								Sikkerhed: Forekomst af bivirkninger (AEs)/alvorlige bivirkninger (SAEs). Ændring fra baseline i vitale tegn (hjerterefrekvens, systolisk og diastolisk blodtryk, kropstemperatur) på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode. Ændring fra baseline i elektrokardiogram (EKG)-værdier på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode. Ændring fra baseline i laboratorieparametre (inklusive hæmatologiske og kliniske kemiske parametre) og hepatobiliære laboratorieabnormiteter på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode.

Studienavn, NCT identifikator og reference	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og opfølgningsperiode
								Forekomst af immunogenicitet målt ved tilstedeværelsen af anti-lægemiddel antistoffer (ADA) og neutraliserende antistoffer (NAb) mod depemokimab.
ANCHOR-2, NCT05281523 Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3, randomised, double-blind, parallel trials,	Randomiseret , dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, fase 3-studie	52 uger	Start: 18/04/22 Færdiggørelse : 06/08/24	Voksne med kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)	Depemokimab 100 mg SC + SoC Administreret en gang hver 26 uge som supplerende vedligeholdelsesbehandling	placebo + SoC Administreret en gang hver 26 uge som supplerende vedligeholdelsesbehandling	1	Primære endepunkter: Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk NPS ved uge 52 (centralt aflæst). Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (verbal respons skala [VRS]) fra uge 49 til uge 52. Sekundære endepunkter: Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for rhinorré (løbende næse) (VRS) fra uge 49 til uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for lugttab (VRS) fra uge 49 til uge 52. Ændring fra baseline i Lund Mackay CT-score ved uge 52. Ændring fra baseline i Sino-nasal Outcome Test



Studienavn, NCT identifikator og reference	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og opfølgningsperiode
Gevaert, Philippe et al., The Lancet, Volume 405, Issue 10482, 911 - 926 [2]								(SNOT-22) totalscore ved uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS) fra uge 21 til uge 24. Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk NPS ved uge 26. Integrerede sekundære endepunkter: Tid til første næseoperation (faktisk eller registrering på venteliste) eller sygdomsmodulerende medicin for kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP) op til uge 52 (Resultaterne er pooled fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2) Tid til første næseoperation (faktisk) eller sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP op til uge 52 (Resultaterne er pooled fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2)Procentdel af deltagere, der kræver mindst 1 behandling med systemiske kortikosteroider eller sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP eller næseoperation (faktisk) i løbet af uge 52 behandlingsperioden Ændring fra baseline i Asthma Control



Studienavn, NCT identifikator og reference	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og opfølgningsperiode
								Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52 (Resultaterne er pooled fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2)
								Sikkerhed: Forekomst af bivirkninger (AEs)/alvorlige bivirkninger (SAEs). Ændring fra baseline i vitale tegn (hjerterefrekvens, systolisk og diastolisk blodtryk, kropstemperatur) på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode. Ændring fra baseline i elektrokardiogram (EKG)-værdier på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode. Ændring fra baseline i laboratorieparametre (inklusive hæmatologiske og kliniske kemiske parametre) og hepatobiliære laboratorieabnormiteter på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode. Forekomst af immunogenicitet målt ved tilstedeværelsen af anti-lægemiddel antistoffer (ADA) og neutraliserende antistoffer (NAb) mod depemokimab



Studienavn, NCT identifikator og reference	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og opfølgningsperiode
SYNAPSE, NCT03085797 Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Han, Joseph KÅhlström Emanuelsson, Cecilia et al. The Lancet Respiratory Medicine, Volume 9,	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, fase 3-studie	52 uger	Start: 25/05/2017 Færdiggørelse: 11/12/2019	Voksne med kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP)	Mepolizumab 100 mg administreret subkutant hver 4 uge som supplerende vedligeholdelsesbehandling	Placebo administreret subkutant hver 4 uge som supplerende vedligeholdelsesbehandling	1	Primære endepunkter: Ændring fra baseline i total endoskopisk NP-score ved uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig VAS-score for nasal obstruktion i de 4 uger op til uge 52. Sekundære endepunkter: Tid til første næseoperation op til uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig samlet VAS-symptomscore i de 4 uger op til uge 52. Ændring fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52. Andel deltagere, som får brug for systemiske steroider for næsepolypper op til uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig sammensat VAS-score (kombinerer VAS for nasal obstruktion, nasalt udflåd, slim i halsen og lugttab) i de 4 uger op til uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel VAS-score for lugttab i de 4 uger op til uge 52.



Studienavn, NCT identifikator og reference	Studiedesign	Studiets varighed	Datoer for studiet (Start og forventet afslutning, data cut-off og forventede data cut-offs)	Patientpopulation (specificer hvis en subpopulation er relevant)	Intervention	Komparator	Relevant for PICO nr. i behandlingsvejledning	Endepunkter og opfølgningsperiode
--	--------------	-------------------	--	--	--------------	------------	---	-----------------------------------

Issue 10, 1141
– 1153

Sikkerhed: Forekomst af bivirkninger (AEs)/alvorlige bivirkninger (SAEs).

[3]



5. Klinisk spørgsmål 1

Er der en klinisk relevant forskel mellem depemokimab og mepolizumab ved behandling af voksne patienter med svær CRSwNP?

5.1 Effekten af Depemokimab sammenlignet med Mepolizumab for patienter med CRSwNP

5.1.1 Relevante studier

Effekten og sikkerheden af depemokimab hos voksne og unge med CRSwNP er undersøgt i fase 3-studierne ANCHOR-1 og ANCHOR-2, hvor depemokimab blev sammenlignet med placebo. For at afspejle dansk klinisk praksis, hvor biologiske lægemidler anvendes til behandling af ukontrolleret CRSwNP, vil en indirekte sammenligning med mepolizumab, en af de nuværende standardbehandlinger, blive præsenteret. Studiet SYNAPSE, der evaluerede effekten og sikkerheden af mepolizumab danner sammen med ANCHOR-1 og ANCHOR-2 grundlaget for sammenligningen af depemokimab og mepolizumab. Et overblik over studierne er præsenteret nedenfor og yderligere information kan findes i Appendix A.

Studieoverblik

ANCHOR-1 og 2 er randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelgruppe, fase 3-studier gennemført samtidigt på 190 centre i 16 lande (Argentina, Belgien, Canada, Kina, Frankrig, Tyskland, Italien, Japan, Nederlandene, Polen, Rumænien, Spanien, Sverige, Tyrkiet, Storbritannien og USA). Inkluderede patienter var ≥ 18 år ved tidspunktet for samtykke, havde utilstrækkeligt kontrolleret CRSwNP (endoskopisk bilateral polyp-score ≥ 5 af maksimal 8 [≥ 2 pr. næsehulrum]); havde svære CRSwNP-symptomer ud fra den kliniske vurdering af undersøgeren; og opfyldte mindst ét af følgende: ≥ 3 dages tidligere behandling med systemisk kortikosteroid (SCS) når som helst inden for de seneste 2 år (eller medicinsk kontraindikation eller intolerance over for systemiske kortikosteroider eller begge dele), eller dokumenteret tidligere kirurgi for CRSwNP (ethvert indgreb med incision og fjernelse af væv fra næsehulen, såsom polypektomi eller endoskopisk sinuskirurgi) ved screeningsbesøget. Deltagerne blev randomiseret (1:1) til enten at modtage depemokimab (100 mg subkutan) eller placebo hver 26. uge i tillæg til standardbehandling i 52 uger. Primære endepunkter var ændring fra baseline i total endoskopisk NPS ved uge 52 og gennemsnitlig nasal obstruktions-VRS-score i ugerne 49–52. Sekundære endepunkter omfattede ændringer i rhinorré og lugttab (VRS), Lund-Mackay CT-score, SNOT-22, gennemsnit nasal obstruktion (uger 21–24) og NPS ved uge 26 [2, 4, 5].

SYNAPSE-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, fase 3-studie gennemført på 93 centre i 11 lande (Argentina, Australien, Canada, Tyskland, Nederlandene, Sydkorea, Rumænien, Rusland, Sverige, Storbritannien og USA). Inkluderede patienter var voksne (≥ 18 år) med recidiverende, svære, bilaterale næsepolyper, der var refraktære over for behandling, defineret som nasal obstruktions



VAS-score >5 , og berettigede til gentagen næseoperation (samlede symptomer VAS >7 ; endoskopisk næsepolyp-score ≥ 5 , med mindst 2 point i hver næsebor). Alle havde gennemgået mindst én næseoperation inden for de foregående 10 år trods modtaget standardbehandling. Deltagerne blev randomiseret (1:1) til enten at modtage mepolizumab (100 mg subkutant) eller placebo hver 4. uge, i tillæg til standardbehandling i 52 uger. Primære endepunkter var ændring fra baseline i den samlede endoskopisk NPS ved uge 52 og gennemsnitlig nasal obstruktions-VAS-score i ugerne 49–52. Sekundære endepunkter omfattede tid til første næseoperation, brug af systemiske kortikosteroider samt ændringer i symptomscorer og livskvalitetsmålinger (SNOT-22) [3, 6].

5.1.2 Sammenlignelighed af studier

SYNAPSE-studiet anvendte en Visuel Analog Skala (VAS) fra 0 (ingen) til 10 (så slemt som man kan forestille sig) til at måle nasal obstruktion, lugttab, næseflåd, halssekret samt både en sammensætning af disse fire symptomer og de samlede symptomer. ANCHOR-studierne brugte derimod en 4-punkts Verbal Respons Skala (VRS) fra 0 til 3 på en Likert-skala til vurdering af næseobstruktion, rhinoré og lugttab. Den vigtigste konsekvens af dette skalaniveau er, at VRS, som en kategorisk skala, er mindre granulær, mens VAS som en kontinuerlig skala er mere følsom over for små ændringer.

Derudover anses asiatiske CRSwNP-patienter generelt for at have mindre type 2-inflammation end vestlige patienter. Studier fra USA, Europa og Australien fandt type 2-endotyper i henholdsvis 87 %, 85 % og 73 % af tilfældene, mens raterne i Kina var lavere og varierede regionalt (61 % i Beijing og 20 % i Chengdu) [7, 8]. ANCHOR-studierne inkluderede både patienter fra Japan og Kina, som tilsammen udgjorde 22 % af deltagerne, samt et bredere europæisk og latinamerikansk datagrundlag end SYNAPSE. Til gengæld omfattede SYNAPSE Australien, Sydkorea og Rusland, som ikke indgik i ANCHOR-studierne.

Et andet centralt forskelspunkt er, at SYNAPSE krævede, at deltagerne havde gennemgået mindst én næsepolypoperation inden for de seneste ti år, mens tidligere kirurgi ikke var et krav i ANCHOR-studierne. Det betød, at 37 % af de depemokimab-behandlede patienter i ANCHOR ikke tidligere havde været opereret. Der blev desuden observeret mindre variationer i baseline-eosinofile tal, hvor ANCHOR rapporterede et lidt lavere geometrisk gennemsnit end SYNAPSE-studiet.

Andelen af deltagere med samtidig astma var ligeledes lavere i ANCHOR (59 % i ANCHOR-1 og 51 % i ANCHOR-2) sammenlignet med SYNAPSE (71 %). Der sås også mindre forskelle i baseline SNOT-22-scorer, hvor SYNAPSE havde den højeste gennemsnitlige værdi på 64. Samt i baseline total endoskopisk NPS som varierede en smule mellem studierne. ANCHOR inkluderede desuden færre patienter med aspirin-forværrings-respiratorisk sygdom (AERD) – 16 % i begge ANCHOR-studier mod 27 % i SYNAPSE.

Endelig havde en større andel af deltagerne i ANCHOR-studierne tidligere brugt systemiske eller perorale kortikosteroider ved baseline sammenlignet med SYNAPSE, og



patienterne i SYNAPSE var i gennemsnit en smule yngre end dem, der indgik i ANCHOR-studierne.

I Tabel 3 nedenfor er de studier, der indgår i ansøgningen, opstillet side om side for at illustrere forskelle og ligheder mellem dem. For SYNAPSE-studiet er populationen defineret af patienter med mindst én tidligere næseoperation, hvilket afspejler inklusionskriterierne i studiet. Denne population er repræsenteret i ANCHOR-studierne gennem tilsvarende inklusionskriterier, så sammenligningen giver et konsistent grundlag for vurdering af resultaterne.

Tabel 3: Sammenligning af SYNAPSE og ANCHOR-1 og ANCHOR-2 studierne.

Inklusions-kriterier	ANCHOR-1 & ANCHOR-2 (Depemokimab)	SYNAPSE (mepolizumab)	Subpopulation i SYNAPSE Ja/Nej
Alder, år	≥18	≥18	Ja
NPS-krav	NPS ≥5 (min ≥2 i hver side)	NPS ≥5 (min ≥2 i hver side)	Ja
Symptom-sværheds-grad tærskler	Næseobstruktion VRS ≥2 (7 dage før randomisering) Mindst to CRS-symptomer ≥12 uger (et skal være obstruktion/overbelastning eller udflåd, plus ansigtssmerter/tryk og/eller lugttab)	Næseobstruktion VAS >5 (7 dage før randomisering) Mindst to CRS-symptomer ≥12 uger (et skal være obstruktion/overbelastning eller udflåd, plus ansigtssmerter/tryk og/eller lugttab) Kvalificeret til gentagen kirurgi defineret ved samlede symptomer VAS >7	Ja Ja
Tidligere behandling/kirurgi	Mindst én af følgende: tidligere CRSwNP-kirurgi ELLER ≥3 på hinanden følgende dage med SCS inden for de sidste 2 år ELLER medicinsk uegnethed/intolerance over for SCS	Mindst én CRSwNP-kirurgi inden for de sidste 10 år	Ja
ICS brug før screening	Intranasale kortikosteroider i ≥8 uger (undtagen Japan, hvor tilladt opstart under forsøg med fortsættelse derefter)	mometasonfuroat i ≥8 uger	Ja, (undtagen Japan)



For alle tre studier inkluderet i ansøgningen, samt i ITC, er baseline karakteristika beskrevet i Tabel 4 nedenfor.

Tabel 4: Baselinekarakteristika for patienter i studierne inkluderet i den komparative analyse af effekt og sikkerhed

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		ANCHOR-1 & 2 integreret analyse		SYNAPSE	
	Placebo (n=128)	Depemokimab (n=143)	Placebo (n=128)	Depemokimab (n=129)	Placebo (n=256)	Depemokimab (n=272)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
Alder, år	52,9 (13,49)	54,1 (13,37)	50,4 (12,98)	50,5 (12,95)	51,6 (13,27)	52,4 (13,27)	48,9 (12,5)	48,6 (13,6)
Køn, mand	90 (70%)	98 (69%)	88 (69%)	89 (69%)	178 (70%)	187 (69%)	125 (62%)	139 (67%)
Race								
Hvid	88 (71%)	97 (70%)	98 (77%)	99 (77%)	186 (74%)	196 (73%)	183 (91%)	190 (92%)
Alle andre racer*	36 (29%)	42 (30%)	30 (23%)	30 (23%)	66 (26%)	72 (27%)	14 (7%)	14 (6,8%)
Region								
Europa	46 (36%)	51 (36%)	83 (65%)	83 (64%)	129 (50%)	134 (49%)	172 (86%)	182 (88%)
Resten af verden	82 (64%)	92 (64%)	45 (35%)	46 (36%)	127 (50%)	138 (51%)	29 (14%)	24 (12%)
BMI, kg/m²	26,91 (4,67)	26,91 (4,68)	26,80 (5,19)	26,78 (4,24)	26,86 (4,92)	26,85 (4,47)	28,2 (5,5)	28,2 (5,3)
Varighed af nasal polypose, år	12,34 (10,09)	13,45 (12,12)	11,02 (8,98)	11,24 (8,48)	11,68 (9,55)	12,40 (10,59)	11,5 (8,3)	11,4 (8,5)
Antal tidligere operation for CRSwNP								



	ANCHOR-1		ANCHOR-2		ANCHOR-1 & 2 integreret analyse		SYNAPSE	
	Placebo (n=128)	Depemokimab (n=143)	Placebo (n=128)	Depemokimab (n=129)	Placebo (n=256)	Depemokimab (n=272)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
0	47 (36,7%)	53 (37,1%)	49 (38,3%)	46 (35,7%)	96 (38%)	99 (36%)	0	0
1	47 (36,7%)	51 (35,7%)	39 (30,5%)	38 (29,5%)	86 (34%)	89 (33%)	81 (40,3%)	108 (52,4%)
≥2	34 (26,6%)	39 (27,3%)	40 (31,2%)	45 (34,9%)	74 (28%)	84 (31%)	120 (59,7%)	98 (47,6%)
SCS-brug ved baseline, n (%)								
Nej	43 (33,6%)	38 (26,6%)	47 (36,7%)	38 (29,5%)	90 (35%)	76 (28%)	110 (54,7%)	100 (48,5%)
Ja	85 (66,4%)	105 (73,4%)	81 (63,3%)	91 (70,5%)	166 (65%)	196 (72%)	91 (45,3%)	106 (51,5%)
Baseline eosinofile celler, n (%)								
<150	16 (12,5%)	25 (17,5%)	25 (19,5%)	9 (7%)	41 (16%)	34 (12%)	16 (8%)	20 (9,7%)
≥150- <300	27 (21,1%)	36 (25,2%)	34 (26,6%)	40 (31%)	61 (23,8%)	76 (27,9%)	46 (22,9%)	47 (22,8%)
≥300	85 (66,4%)	82 (57,3%)	69 (53,9%)	80 (62%)	154 (60,2%)	162 (22,8%)	139 (69,2%)	139 (67,5%)
Deltagere med astma	79 (62%)	82 (57%)	63 (49%)	68 (53%)	142 (55%)	150 (55%)	149 (74%)	140 (68%)



	ANCHOR-1		ANCHOR-2		ANCHOR-1 & 2 integreret analyse		SYNAPSE	
	Placebo (n=128)	Depemokimab (n=143)	Placebo (n=128)	Depemokimab (n=129)	Placebo (n=256)	Depemokimab (n=272)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
Deltagere med aspirin-exacerberet respiratorisk sygdom	17 (13%)	26 (18%)	19 (15%)	23 (18%)	36 (14%)	49 (18%)	63 (31%)	45 (22%)
Mean Total endoskopisk nasal polyp score af 0-8, mean (SD)	6,0 (1,7)	5,9 (1,34)	5,8 (1,37)	5,9 (1,21)	5,9 (1,37)	5,9 (1,27)	5,6 (1,4)	5,4 (1,2)
Nasal obstruktion verbal response scale af 0-3	2,53 (0,47)	2,55 (0,49)	2,57 (0,42)	2,62 (0,43)	2,55 (0,45)	2,58 (0,46)	NA	NA
Verbal respons scale symptom scores 0-3								
Rhinoré	2,18 (0,71)	2,16 (0,70)	2,27 (0,65)	2,25 (0,69)	2,22 (0,68)	2,20 (0,69)	NA	NA
Tab af lugtesans	2,74 (0,56)	2,70 (0,55)	2,77 (0,42)	2,85 (0,39)	2,76 (0,50)	2,77 (0,48)	NA	NA
Antal deltagere med Lund-	127	139	128	129	255	268	NA	NA



	ANCHOR-1		ANCHOR-2		ANCHOR-1 & 2 integreret analyse		SYNAPSE	
	Placebo (n=128)	Depemokimab (n=143)	Placebo (n=128)	Depemokimab (n=129)	Placebo (n=256)	Depemokimab (n=272)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
Mackay CT score af 0-24								
Lund-Mackay CT score 0-24	19,0 (3,99)	18,4 (4,15)	18,2 (4,51)	19,6 (3,75)	18,6 (4,27)	19,0 (3,99)	NA	NA
Baseline SNOT-22 total score, mean (SD)	56,58 (21,7)	58,18 (22,60)	60,08 (21,51)	60,08 (21,51)	58,3 (20,12)	59,1 (22,07)	64,42 (19,04)	63,70 (17,64)

5.1.3 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier og med danske patienter, der er egnede til behandling

Medicinerådet har i behandlingsvejledningen defineret en række kriterier, for opstart af biologisk behandling for personer med CRSwNP. En af de mest markante forskelle mellem behandlingsvejledningen og studierne er kravet om tidligere kirurgi. I Danmark skal patienterne have gennemgået mindst én Funktionel Endoskopisk Sinus Surgery (FESS) operation inden for de seneste tre år, medmindre de ikke tåler kirurgi. ANCHOR-studierne havde ikke dette krav, og 37 % af de depemokimab-behandlede patienter havde aldrig været opereret. I ANCHOR-1 var 33 af de 171 opererede (19 %) med polypektomi, mens 106 af de 171 (62 %) gennemgik FESS. I ANCHOR-2 blev 39 af de 162 opererede (24 %) med polypektomi, og 102 af de 162 (63 %) fik FESS. Denne del af ANCHOR-populationen ville derfor ikke være blevet tilbudt biologisk behandling i dansk klinisk praksis. Derudover stiller danske retningslinjer krav om tydelige tegn på type 2-inflammation, mens ANCHOR inkluderede patienter fra regioner – især flere asiatiske regioner – hvor type 2-inflammation er mindre udtalt. Dette resulterede i lavere baseline-eosinofile tal og potentielt mildere type-2-præget sygdom end det, man ser blandt danske patienter. Derudover stiller Danmark strengere krav til forudgående lokalbehandling og høj sygdomsbyrde, herunder delkrav om en SNOT-22 score ≥ 50 , Sniffin Sticks 0-8, astmadiagnose og en polyp-score på mindst 2 i hver side.



Kort fortalt kan de danske opstartskriterier beskrives således: Patienten skal have bilaterale polypper, være opereret, have type 2-inflammation og have forsøgt optimal lokalbehandling i mindst tre måneder. Derudover skal mindst tre af følgende være opfyldt: behov for systemiske kortikosteroider, betydeligt nedsat livskvalitet, markant lugtetab, høj polyp-score eller samtidig astma. Kun disse patienter er kandidater til biologisk behandling i Danmark.

For at kunne afspejle populationen i dansk klinisk praksis bedst muligt, vil en subgruppeanalyse baseret på pooled data fra ANCHOR-1 og 2 blive beskrevet i ansøgningen (afsnit 5.2.2.1). Populationen omfatter alle forsøgspersoner, der havde mindst én operation før baseline, screening eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μ L og som modtog stabil behandling med intranasal kortikosteroid (INCS).

I tabellen nedenfor præsenteres et overblik over på hvilke områder de kliniske studier, ANCHOR-1 og 2, adskiller sig fra dansk klinisk praksis.

Tabel 5: Sammenligning af ANCHOR-studiernes og Medicinrådets opstartskriterier for behandling med biologiske lægemidler ved CRSwNP.

Kriterier, krav om	ANCHOR-studierne	Medicinrådets opstartskriterier
NPS	Ja: ≥ 5 (min ≥ 2 i hver side)	Ja: Bilaterale polypper i næse og bihuler (1/5: ≥ 5 (min ≥ 2 i hver side))
Nasal obstruction	Ja: VRS ≥ 2	Ingen krav (1/4: diagnosekriterie for CRSwNP)
Tidligere FESS-operation	Ingen krav (1/2: en CRSwNP-operation)	Ja: mindst én inden for de seneste 3 år (eller kontraindiceret)
CRSwNP operationstype	Polypektomi eller ESS	FESS
Standardbehandling	Ja: ICS i mindst 8 uger før screening (undtagen Japan)	Ja: ICS i mindst 3 måneder før opstart (medmindre dette er kontraindiceret)
Type 2-inflammation	Ingen krav	Ja: tegn på type 2-inflammation ifølge EPOS2020



SCS-behandling	Ingen krav (1/2: 3 dage med systemisk kortikosteroid inden for de seneste 2 år, eller kontraindiceret)	Ingen krav (1/5: mindst 2 behandlinger pr. år eller lavdosis-behandling i over 3 måneder, eller kontraindiceret)
Livskvalitet, SNOT-22	Ingen krav	Ingen krav (1/5: SNOT-22 score ≥ 50)
Lugtesans	Ingen krav (1/2: lugttab)	Ingen krav (1/5: Sniffin Sticks 0-8 ud af max. 16)
Astma	Ingen krav	Ingen krav (1/5: diagnosticeret med astma, som kræver inhalationssteroid)

5.2 Komparativ analyse af effekt og sikkerhed

5.2.1 Effekt og sikkerhed: ANCHOR-1

De to primære endepunkter

Endoskopisk NPS: Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk næsepolyp-score (0-8) ved uge 52. Efter 52 ugers behandling blev der observeret en gennemsnitlig ændring fra baseline på -0,6 (SE 0,14) i depemokimab-gruppen og 0,2 (SE 0,15) i placebogruppen. Depemokimab viste en statistisk signifikant forbedring i samlet endoskopisk NPS ved uge 52 med en behandlingsforskel på -0,7 (95% CI: -1,1 til -0,3); $p < 0,001$ [2, 4, 5].

Nasal obstruktion: Ændring fra baseline i den gennemsnitlige næseobstruktionsscore (VRS [0-3]) over ugerne 49-52 (formuleringen "uger 49-52" henviser til det foruddefinerede 4-ugers gennemsnitsvindue for dagbogsbaserede symptomendepunkter, ikke en kortere behandlingsvarighed). Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på -0,76 (SE 0,079) i depemokimab-gruppen og -0,53 (SE 0,083) i placebogruppen. Depemokimab viste en statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS, uger 49-52) med en behandlingsforskel på -0,23 (95% CI: -0,46 til 0,00); $p = 0,047$ [2, 4, 5].

De sekundære endepunkter

Rhinorré (næseflåd, vurderet ved VRS): Ændring fra baseline i den gennemsnitlige rhinorré VRS-score over ugerne 49-52 var det første sekundære endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på -0,71 (SE



0,084) i depemokimab-gruppen og -0,49 (SE 0,087) i placebogruppen; behandlingsforskellen for depemokimab vs. placebo over uge 49–52 var på -0,22 (95 % CI -0,46 til 0,02) med $p=0,074$. Da denne sekundære analyse ikke var signifikant, blev hierarkiet for multiplicitet brudt; efterfølgende sekundære endepunkter blev derfor ikke multiplicitet-justeret, og p -værdier $<0,05$ blev rapporteret som nominelle (beskrivende) [2, 4, 5].

Nedsat lugtesans (vurderet ved VRS): Ændring fra baseline i den gennemsnitlige symptomscore for lugttab (VRS) over ugerne 49–52 blev undersøgt som sekundære endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret en gennemsnitlig ændring fra baseline på -0,48 (SE 0,069) i depemokimab-gruppen og -0,29 (SE 0,072) i placebogruppen; behandlingsforskel for depemokimab vs. placebo -0,19 (95% CI: -0,39 til -0,00); $p=0,055$ (nominal) [2, 4, 5].

SNOT-22: Ændring fra baseline af SNOT-22 total score ved uge 52 blev undersøgt som sekundært endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret en gennemsnitlig ændring fra baseline på -13,3 (SE 2,96) i depemokimab-gruppen og -6,5 (SE 3,08) i placebogruppen; behandlingsforskel for depemokimab vs. placebo -6,8 (95% CI: -15,2 til -1,6); $p=0,113$ (nominal) [2, 4, 5].

De integrerede sekundære endepunkter

Tid til første CRSwNP-operation eller brug af sygdomsmodulerende medicin.

(Sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP defineres som medicin der kan modulere sygdomsforløbet ved at reducere blodeosinofiler eller type-2 inflammation, og omfatter initiering af visse biologiske lægemidler, kontinuerlige systemiske kortikosteroider samt (for deltagere i Japan) initiering af intranasale kortikosteroider.)

For ANCHOR-1 og ANCHOR-2 viste den integrerede analyse af tid til første CRSwNP-operation (faktisk eller optagelse på venteliste) eller initiering af sygdomsmodulerende medicin op til uge 52 en lavere justeret hændelsessandsynlighed med depemokimab end placebo (depemokimab 15% vs placebo 21,9%), svarende til en hazard ratio på 0,735 (95% CI: 0,495–1,092; $p=0,128$), hvilket indikerer en numerisk risikoreduktion.

I den integrerede analyse var andelen af deltagere, der oplevede en første faktisk begivenhed (operation for CRSwNP eller opstart af sygdomsmodificerende medicin) inden for 52 uger, 12 % i depemokimab-gruppen og 17 % i placebogruppen. Dette svarer til en relativ risikoreduktion på 29 % (hazard ratio 0,71; 95 % CI 0,45–1,12; $p=0,15$). Resultaterne indikerer, at depemokimab kan reducere behovet for kirurgi eller sygdomsmodificerende behandling sammenlignet med placebo, men forskellen var ikke statistisk signifikant i denne analyse [2, 9].

Deltagere, der krævede ≥ 1 kur med systemiske kortikosteroider eller sygdomsmodificerende medicin

I den integrerede analyse havde 26 % af patienterne i depemokimab-gruppen og 36 % i placebogruppen behov for mindst én kur med systemiske kortikosteroider eller opstart af sygdomsmodificerende medicin for CRSwNP i løbet af de 52 ugers behandlingsperiode. Dette svarer til en signifikant relativ risikoreduktion på 42 % for



depemokimab sammenlignet med placebo (odds ratio 0,58; 95 % CI 0,40–0,86; $p=0,006$) [2, 9].

Effekt på astmakontrol (ACQ-5)

Blandt patienter med samtidig astma og utilstrækkelig astmakontrol ved baseline (ACQ-5 $>0,75$) viste depemokimab en statistisk signifikant forbedring i ACQ-5 score efter 52 uger sammenlignet med placebo. Ændringen var $-0,75$ (95 % CI $-1,26$ til $-0,25$) for depemokimab mod 0,00 for placebo ($p=0,004$). Dette indikerer en klinisk relevant forbedring af astmakontrol hos denne patientgruppe [2, 9].

5.2.2 Effekt og sikkerhed: ANCHOR-2

De to primære endepunkter

Næsepolyp-score: Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk næsepolyp-score (0–8) ved uge 52 var et af to primære endepunkter i ANCHOR-2-studiet, hos patienter med CRSwNP behandlet med depemokimab 100 mg subkutan hver 26. uge som tillæg til standardbehandling, sammenlignet med placebo. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,5$ (SE 0,14) i depemokimab-gruppen og 0,1 (SE 0,15) i placebogruppen. Depemokimab viste en statistisk signifikant forbedring i samlet endoskopisk NPS ved uge 52 med behandlingsforskel $-0,6$ (95% CI: $-1,0$ til $-0,2$; $p=0,004$) [2, 4, 5].

Nasal obstruktion: Ændring fra baseline i den gennemsnitlige næseobstruktionsscore (VRS [0–3]) over ugerne 49–52 var et af to primære endepunkter i ANCHOR-2-studiet, hos patienter med CRSwNP behandlet med depemokimab 100 mg subkutan hver 26. uge som tillæg til standardbehandling, sammenlignet med placebo. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,77$ (SE 0,076) i depemokimab-gruppen og $-0,53$ (SE 0,078) i placebogruppen. Depemokimab viste en statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS, uger 49–52) med en behandlingsforskel på $-0,25$ (95% CI: $-0,46$ til $-0,03$; $p=0,025$) [2, 4, 5].

De sekundære endepunkter

Rhinorré (næseflåd, vurderet ved VRS): Ændring fra baseline i den gennemsnitlige rhinorré VRS-score over ugerne 49–52 var det første sekundære endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,72$ (SE 0,080) i depemokimab-gruppen og $-0,54$ (SE 0,082) i placebogruppen; behandlingsforskellen for depemokimab vs. placebo over uge 49–52 var på $-0,18$ (95% CI $-0,40$ til $-0,05$); $p=0,125$.

Da denne sekundære analyse ikke var signifikant, blev hierarkiet for multiplicitet brudt; efterfølgende sekundære endepunkter blev derfor ikke multiplicitet-justeret, og p -værdier $<0,05$ blev rapporteret som nominelle (beskrivende) [2, 4, 5].

Nedsat lugtesans (vurderet ved VRS): Ændring fra baseline i den gennemsnitlige symptomscore for lugttab (VRS) over ugerne 49–52 blev undersøgt som sekundære endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,56$ (SE 0,066) i depemokimab-gruppen og $-0,30$ (SE 0,068) i



placebogruppen; behandlingsforskel for depemokimab vs. placebo $-0,26$ (95% CI $-0,45$ til $-0,07$); $p=0,007$ (nominal).

SNOT-22: Ændring fra baseline af SNOT-22 total score ved uge 52 blev undersøgt som sekundære endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-15,9$ (SE $2,83$) i depemokimab-gruppen og $-6,0$ (SE $2,87$) i placebogruppen; behandlingsforskel for depemokimab vs. placebo $-9,9$ (95% CI $-17,9$ til $-2,0$); $p=0,015$ (nominal) [2, 4, 5].

De integrerede sekundære endepunkter

Se resultatafsnit under ANCHOR-1.

5.2.2.1 Subgruppeanalyse – integreret analyse fra ANCHOR-1 & 2

For bedre at afspejle dansk klinisk praksis er der udarbejdet en post-hoc subgruppeanalyse for patienter, der har gennemgået mindst én tidligere næseoperation. Dette er et krav i SYNAPSE-studiet og samtidig et kriterium for at kunne modtage biologisk behandling i Danmark. Analysen inkluderede alle personer fra den pooled analyse fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2, som opfyldte følgende: mindst én operation før screening eller baseline, baseline BEC ≥ 300 celler/ μL samt behandling med ICS. Resultaterne for de primære endepunkter præsenteres her, mens yderligere detaljer er beskrevet i Appendix B.

De to primære endepunkter

Endoskopisk NPS: Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk næsepolyp-score (0-8) ved uge 52. Efter 52 ugers behandling blev der observeret en gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,7$ (SE $0,14$) for depemokimab og $-0,0$ (SE $0,16$) for placebo. Depemokimab viste en statistisk signifikant forbedring i samlet endoskopisk NPS ved uge 52 med en behandlingsforskel på $-0,7$ (95% CI: $-1,2$; $-0,3$); $p<0,001$ [9].

Nasal obstruktion: Ændring fra baseline i den gennemsnitlige næseobstruktionsscore (VRS [0-3]) over ugerne 49-52 (formuleringen "uger 49-52" henviser til det foruddefinerede 4-ugers gennemsnitsvindue for dagbogsbaserede symptomendepunkter, ikke en kortere behandlingsvarighed). Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,90$ (SE $0,080$) i depemokimab-gruppen og $-0,53$ (SE $0,090$) i placebogruppen. Depemokimab viste en statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS, uger 49-52) med en behandlingsforskel på $-0,36$ (95% CI: $-0,60$ til $0,12$); $p=0,004$ [9].

De sekundære endepunkter

Rhinorré (næseflåd, vurderet ved VRS): Ændring fra baseline i den gennemsnitlige rhinorré VRS-score over ugerne 49-52 var det første sekundære endepunkt. Efter 52



ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,83$ (SE $0,092$) i depemokimab-gruppen og $-0,53$ (SE $0,092$) i placebogruppen; behandlingsforskellen for depemokimab vs. placebo over uge 49–52 var på $-0,30$ (95 % CI $-0,54$ til $-0,05$) med $p=0,018$ [9].

Nedsat lugtesans (vurderet ved VRS): Ændring fra baseline i den gennemsnitlige symptomscore for lugttab (VRS) over ugerne 49–52 blev undersøgt som sekundære endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,54$ (SE $0,063$) i depemokimab-gruppen og $-0,20$ (SE $0,071$) i placebogruppen; behandlingsforskel for depemokimab vs. placebo $-0,35$ (95% CI: $-0,53$ til $-0,16$); $p<0,001$ [9].

SNOT-22: Ændring fra baseline af SNOT-22 total score ved uge 52 blev undersøgt som sekundært endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-17,0$ (SE $2,71$) i depemokimab-gruppen og $-6,4$ (SE $3,11$) i placebogruppen; behandlingsforskel for depemokimab vs. placebo $-10,6$ (95% CI: $-18,7$ til $-2,5$); $p=0,011$ [9].

De integrerede sekundære endepunkter

Tid til første CRSwNP-operation eller brug af sygdomsmodulerende medicin:

(Sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP defineres som medicin der kan modulere sygdomsforløbet ved at reducere blodeosinofiler eller type-2 inflammation, og omfatter initiering af visse biologiske lægemidler, kontinuerlige systemiske kortikosteroider samt (for deltagere i Japan) initiering af intranasale kortikosteroider.

I den integrerede analyse for ANCHOR-1 og 2 var andelen af deltagere, der oplevede en første faktisk begivenhed (operation for CRSwNP eller opstart af sygdomsmodificerende medicin) inden for 52 uger, $9,3\%$ i depemokimab-gruppen og $13,7\%$ i placebogruppen. Dette svarer til en relativ risikoreduktion på 36% (hazard ratio $0,637$; 95 % CI $0,304$ – $1,332$; $p=0,231$). Resultaterne indikerer, at depemokimab kan reducere behovet for kirurgi eller sygdomsmodificerende behandling sammenlignet med placebo, men forskellen var ikke statistisk signifikant i denne analyse [9].

Deltagere, der krævede ≥ 1 kur med systemiske kortikosteroider eller sygdomsmodificerende medicin:

I den integrerede analyse havde 26% af patienterne i depemokimab-gruppen og 28% i placebogruppen behov for mindst én kur med systemiske kortikosteroider eller opstart af sygdomsmodificerende medicin for CRSwNP i løbet af de 52 ugers behandlingsperiode (odds ratio $0,85$; 95 % CI $0,47$ – $1,54$; $p=0,587$) [9].

Effekt på astmakontrol (ACQ-5): Blandt patienter med samtidig astma og utilstrækkelig astmakontrol ved baseline (ACQ-5 $>0,75$) viste depemokimab en statistisk signifikant forbedring i ACQ-5 score efter 52 uger sammenlignet med placebo. Ændringen var $-0,74$



(95 % CI $-1,36$ til $-0,12$; $p=0,021$). Dette indikerer en signifikant forbedring af astmakontrol hos denne patientgruppe [9].

5.2.3 Effekt og sikkerhed: SYNAPSE

De to primære endepunkter

Næsepolyp-score: Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk næsepolyp-score (0-8) ved uge 52 var et af to primære endepunkter i SYNAPSE-studiet, hos patienter med CRSwNP behandlet med mepolizumab 100 mg subkutan hver 4. uge som tillæg til standardbehandling, sammenlignet med placebo. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-0,9$ (SD 1,90) i mepolizumab-gruppen og $-0,1$ (SD 1,46) i placebogruppen. Mepolizumab viste en statistisk signifikant forbedring i samlet endoskopisk NPS ved uge 52 med behandlingsforskel $-0,73$ (95% CI: $-1,11$ til $-0,34$); $p<0,0001$ [3, 6].

Nasal obstruktion: Ændring fra baseline i den gennemsnitlige næseobstruktionsscore (VAS [0-10]) over ugerne 49-52 var et af to primære endepunkter i SYNAPSE-studiet, hos patienter med CRSwNP behandlet med mepolizumab 100 mg subkutan hver 4. uge som tillæg til standardbehandling, sammenlignet med placebo. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-4,2$ (SD 3,42) i mepolizumab-gruppen og $-2,5$ (SD 3,15) i placebogruppen. Mepolizumab viste en statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VAS, uger 49-52) med en behandlingsforskel på $-3,14$ (95% CI: $-4,09$ til $-2,18$); $p<0,0001$ [3, 6].

De sekundære endepunkter

Tid til første CRSwNP-operation: For SYNAPSE var det første sekundære endepunkt tiden til første CRSwNP-operation inden uge 52. Resultaterne viste, at 9% af patienterne behandlet med mepolizumab havde behov for operation sammenlignet med 23% af patienterne i placebogruppen, hvilket svarer til en hazard ratio på 0,43 (95% CI: 0,25-0,76; $p=0,0032$). Dette indikerer, at mepolizumab signifikant reducerede risikoen for næsepolyp-operation sammenlignet med placebo [3, 6].

Samlede symptom-VAS-score: Ændringen fra baseline i den gennemsnitlige samlede symptom-VAS-score over ugerne 49-52, som vurderede patienternes samlede symptombyrde, blev undersøgt som sekundært endepunkt i SYNAPSE. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-4,3$ (SD 3,43) i mepolizumab-gruppen og $-2,5$ (SD 3,08) i placebogruppen; behandlingsforskel for mepolizumab vs. placebo $-3,18$ (95% CI: $-4,10$ til $-2,26$); denne forskel var statistisk signifikant ($p=0,0032$) [3, 6].

SNOT-22: Ændring fra baseline af SNOT-22 total score ved uge 52 blev undersøgt som sekundært endepunkt i SYNAPSE. SNOT-22 er et sygdomsspecifikt mål for sundhedsrelateret livskvalitet. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på $-29,4$ (SD 24,67) i mepolizumab-gruppen og $-15,7$ (SD 23,93) i placebogruppen; behandlingsforskel for mepolizumab vs. placebo $-16,49$ (95% CI: $-23,57$ to $-9,42$); denne forskel var statistisk signifikant ($p=0,0032$) [3, 6].



Behov for SCS: Sekundære endepunkter inkluderede også vurderingen af andelen af patienter, der havde brug en eller flere kure med systemiske kortikosteroider til behandling af næsepolypper inden for de 52 uger. Dette blev analyseret som en vigtig indikator for behandlingens evne til at reducere behovet for yderligere medicinsk intervention. Andelen af patienter, der krævede mindst én kur med systemiske kortikosteroider til behandling af næsepolypper inden uge 52 var 25 % i mepolizumab-gruppen sammenlignet med 37 % i placebogruppen. Odds ratio blev beregnet til 0,58 (95 % CI: 0,36–0,92), hvilket er statistisk signifikant med en p-værdi på 0,020 [3, 6].

Sammensatte ('composite') VAS-score: Et andet sekundært endepunkt var ændringen fra baseline i den gennemsnitlige sammensatte VAS-score, der kombinerede scores for næseobstruktion, næseflåd, slim i halsen og tab af lugtesans, vurderet over ugerne 49–52. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på –3,8 (SD 3,19) i mepolizumab-gruppen og –2,2 (SD 2,82) i placebogruppen; behandlingsforskel: –2,68 (95% CI: –3,44 til –1,91); denne forskel var statistisk signifikant ($p=0,020$) [3, 6].

Nedsat lugtesans (vurderet ved VAS): Ændring fra baseline i den gennemsnitlige nedsat lugtesans VAS-score over ugerne 49–52 blev undersøgt som sekundære endepunkt. Efter 52 ugers behandling blev der observeret gennemsnitlig ændring fra baseline på –2,8 (SD 3,61) i mepolizumab-gruppen og –1,4 (SD 2,65) i placebogruppen; behandlingsforskel for mepolizumab vs. placebo –0,37 (95% CI: –0,65 til –0,08); denne forskel var statistisk signifikant ($p=0,020$) [3, 6].

5.2.4 Kvalitativ beskrivelse af sikkerhedsdata

Som dokumenteret i ANCHOR-1 og ANCHOR-2 blev depemokimab godt tolereret, med forekomst af bivirkninger, der var sammenlignelige med placebo. I ANCHOR-1 forekom bivirkninger hos 74% af deltagerne, der modtog depemokimab, mod 79% for placebo, og i ANCHOR-2 var det henholdsvis 76% mod 80%. Behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 6% af deltagerne, der modtog depemokimab, mod 2% i placebogruppen i ANCHOR-1, og hos 6% mod 5% i ANCHOR-2. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 3% (ANCHOR-1) og 5% (ANCHOR-2) af deltagerne, der blev behandlet med depemokimab, sammenlignet med 5% og 8% i placebogrupperne. Der blev ikke rapporteret om dødsfald i nogen af studierne, og ingen alvorlige bivirkninger blev vurderet som relateret til depemokimab-behandling [2].

I SYNAPSE viste mepolizumab en lignende sikkerhedsprofil. Bivirkninger forekom hos 82% af deltagerne, der modtog mepolizumab, mod 84% for placebo. Behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 15% af mepolizumab-deltagerne mod 9% for placebo. Alvorlige bivirkninger forekom hos 6% af deltagerne i begge grupper, og ingen blev vurderet som relateret til mepolizumab. Ét dødsfald forekom i placebogruppen, som ikke var relateret til behandlingen [3].

5.2.5 Forskelle i definitioner af endepunkter mellem studier

ANCHOR-1 og 2-studierne for depemokimab og SYNAPSE-studiet for mepolizumab adskiller sig på flere væsentlige metodologiske punkter, som begrænser direkte



sammenligning af resultaterne. ANCHOR anvendte en verbal respons-skala (VRS) 0–3 til næseobstruktion og andre symptomer, mens SYNAPSE rapporterede flere endepunkter på en visuel analog skala (VAS) 0,0–10,0. Endepunktsfokus varierede desuden; ANCHOR fokuserede på integrerede analyser af ko-primære og sekundære endepunkter som næsepolyp-score og næseobstruktion med vægt på vedvarende behandlingseffekt, mens SYNAPSE prioriterede næsepolypstørrelse, obstruktion og tid til første næseoperation som ko-primære/nøgle sekundære endepunkter og fremhævede umiddelbare forbedringer efter behandling. Analytisk brugte ANCHOR medianer for at minimere indflydelsen fra ekstreme værdier, mens SYNAPSE benyttede kvantilregression og følsomhedsanalyser for at tage højde for interkurrente hændelser. Samlet betyder forskellene i symptomskalaer (VRS vs. VAS), håndtering af interkurrente hændelser og valg af endepunkter, at resultaterne fra de to studieprogrammer ikke uden videre kan sammenlignes direkte.

5.2.6 Syntesemetode

Da der ikke findes direkte head-to-head-studier mellem depemokimab og mepolizumab, er der gennemført en indirekte sammenligning (ITC). Valget af en individuelt patientdata (IPD) baseret, ankeret og populationstilpasset ITC er truffet for at kunne justere for patientniveauforskelle (prognostiske faktorer og effektmodifikatorer) på tværs af studierne og dermed reducere bias i estimerne sammenlignet med simple sammenligninger baseret på aggregerede data alene. For effektendepunkterne er der anvendt IPD fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2 (depemokimab) og SYNAPSE (mepolizumab). For sikkerhed er der anvendt publicerede aggregerede data fra de relevante sikkerhedspopulationer (ANCHOR-1 & 2 og SYNAPSE), idet IPD ikke var tilgængeligt eller nødvendigt for de beskrevne sikkerhedssammenligninger.

En protokol blev udarbejdet, som specificerer den planlagte ITC-metodik, inkl. valg af endepunkter, populationer og prædefinerede kovariater for justering. Den primære effektanalyse i den generelle CRSwNP-population anvender pooled IPD fra ANCHOR-1, ANCHOR-2 og SYNAPSE, og omfatter følgende endepunkter: (1) ændring fra baseline (CFB) i total endoskopisk NPS ved uge 52; (2) andel med ≥ 1 -points reduktion i polyp-score ved uge 52; (3) CFB i SNOT-22 total score ved uge 52; og (4) andel med $\geq 8,9$ -points reduktion i SNOT-22 total score ved uge 52. En sammenligning af CFB i gennemsnitlige nasale obstruktionsscores på tværs af forsøg er ikke udarbejdet, idet ANCHOR-studierne benytter en kategorisk verbal respons-skala (VRS), mens SYNAPSE anvender en kontinuerlig VAS; instrumenterne afviger i scoringsmetodik og sensitivitet, hvorfor sammenligning ikke er passende. Analysen vil anvende det fulde analysesæt (FAS) fra ANCHOR-studierne og mITT fra SYNAPSE i overensstemmelse med de tilgængelige datasæt

5.2.6.1 Primær effektanalyse

Det primære effektivitetsmål i den generelle CRSwNP-population blev adresseret ved at bruge IPD fra ANCHOR-1, ANCHOR-2 og SYNAPSE-studiepopulationerne til at analysere følgende endepunkter:

1. Ændring fra baseline i total endoskopisk NPS ved uge 52



2. Opnåelse af et fald på én point eller mere fra baseline i NP-score ved uge 52
3. Ændring fra baseline i SNOT-22 totalscore ved uge 52
4. Opnåelse af et fald på $\geq 8,9$ point fra baseline i SNOT-22 totalscore ved uge 52

En sammenligning af ændring fra baseline i gennemsnitlige næseobstruktionsscorer på tværs af studierne var ikke planlagt, da ANCHOR-studierne anvendte en kategorisk VRS, mens SYNAPSE anvendte en kontinuerlig VAS. De to instrumenter adskiller sig i scoringsmetodologi og følsomhed, hvilket gør direkte kvantitative sammenligninger uhensigtsmæssige.

5.2.6.2 Hovedanalytisk tilgang

IPD-meta-regression blev udført for at analysere endepunkterne for det primære mål i sammenligningen mellem depemokimab og mepolizumab. IPD-meta-regression kan udføres som en 2-trins eller 1-trins tilgang [10].

I **2-trins tilgangen** tilpasses modeller med IPD til hvert studie separat for at estimere justerede effektstørrelser fra hvert studie (første trin) og kombineres derefter ved hjælp af standard meta-analysemetoder (andet trin).

I **1-trins tilgangen** analyseres IPD fra alle studier samtidigt ved hjælp af en enkelt mixed-effekt model, der tager højde for klyngedannelse af deltagere inden for hvert studie.

IPD-meta-regression blev udført ved hjælp af 1-trins tilgangen inden for en Bayesiansk ramme, med faste behandlingseffekter i basis-modellen for hvert endepunkt. 1-trins tilgangen er særligt fordelagtig, når ét eller flere studier har få patienter og/eller et lille antal hændelser. Denne tilgang blev specifikt foretrukket, fordi den modellerer alle studier og deres relevante information inden for samme ramme, hvilket muliggør informationsdeling på tværs af studier og giver en klarere forståelse af heterogenitet [10, 11].

I den generelle opsætning, hvor vi har J RCT'er, der hver undersøger en delmængde af Kj af K behandlinger, og hvis IPD er tilgængelige fra hvert af de K studier, kan en standard IPD-netværks-meta-regressionsmodel skrives som:

$$y_{ijk} \sim \pi_{\text{ind}}(\theta_{ijk})$$

Med IPD-udfald betegnet som y_{ijk} for individ $i = 1, \dots, N_{jk}$ i studie $j = 1, \dots, J$, der modtager behandling k , givet sandsynlighedsfordelingen π_{ind} .

Den lineære prædiktør for denne individbaserede model er givet som:

$$g(\theta_{ijk}) = \eta_{jk}(x_{ijk}) = \mu_j + x_{ijk}^{PF} \beta_1 + x_{ijk}^{EM} \beta_{2,k} + \gamma_k$$

Her er $g(\cdot)$ linkfunktionen, der forbinder sandsynlighedsparameteren θ_{ijk} med den lineære prædiktør $\eta_{jk}(x_{ijk})$. $x_{ijk}^T = (x_{ijk}^{PF}, x_{ijk}^{EM})$ er en vektor af klinisk relevante



patientkarakteristika (dvs. prognostiske faktorer og effektmodifikatorer), μ_j er studie-specifikke baselines (dvs. intercepts), β_1 er koefficienter for prognostiske faktorer, $\beta_{2,k}$ er koefficienter for effektmodifikatorer specifikke for behandling k , γ_k repræsenterer individniveau (betingede) behandlingseffekter, og θ_{ijk} er individniveauets betingede middelværdi for udfaldet. For referencebehandlingen i netværket (dvs. $k = 1$): $\beta_{2,1} = \gamma_1 = 0$.

For kontinuerlige endepunkter, fx ændring fra baseline i samlet endoskopisk NPS ved uge 52 og ændring fra baseline i SNOT-22 totalscore ved uge 52, blev en lineær regressionsmodel tilpasset for individuelle kontinuerlige endepunkter, som antages at følge en normalfordeling:

$$y_{ijk} \sim N(\theta_{ijk}, \sigma_{jk}^2), y_{ijk} = \mu_j + x_{ijk}^{PF} \beta_1 + x_{ijk}^{EM} \beta_{2,k} + \gamma_k$$

Modellering for aggregerede studier, som normalt også udføres ved hjælp af en normalfordeling [12], var ikke nødvendig, da fulde IPD-data var tilgængelige.

For binære outcomes (respondere) blev en logistisk regressionsmodel tilpasset for individuelle binære outcomes, som antages at følge en Bernoulli-fordeling:

$$y_{ijk} \sim \pi_{\text{ind}}(\theta_{ijk}) = \text{Bern}(p_{ijk}), \text{logit}(p_{ijk}) = \mu_j + x_{ijk}^{PF} \beta_1 + x_{ijk}^{EM} \beta_{2,k} + \gamma_k$$

Modellering for aggregerede studier, som normalt udføres ved hjælp af en to-parameter binomialfordeling [12], var ikke nødvendig, da fulde IPD-data var tilgængelige.

De klinisk relevante patientkarakteristika, der skulle inkluderes som kovariater med interaktion med behandling (effektmodifikatorer) i modellerne, var "uafhængige" på tværs af depemokimab og mepolizumab. Dette antager, at interaktioner mellem behandling og kovariater varierer for hver aktiv behandling vs. placebo og er uafhængige af hinanden ved at inkludere en separat regressionskoefficient for hver behandling i netværket (eksklusive placeboarmen).

De kovariater (effektmodifikatorer), der var planlagt til inklusion i basisanalysen, er:

1. Baseline eosinofiler (kategorisk: <150 celler/ μL , 150–300 celler/ μL , ≥ 300 celler/ μL)
2. Patienter med astma (kategorisk: Ja, Nej)
3. Patienter med AERD (kategorisk: Ja, Nej)
4. Baseline alder (kontinuerlig)
5. Total endoskopisk NPS (kontinuerlig)
6. Baseline SNOT-22 (kontinuerlig)
7. Tidligere operationer for CRSwNP (kategorisk: 0, 1 og ≥ 2)
8. Tidligere SCS (kategorisk: Ja, Nej)



9. Race (kategorisk: Hvid, Andet)

10. Region (kategorisk: Asien, Andet)

Svagt informative priorfordelinger (fx $N(0, 10^2)$) blev specificeret for studie-specifikke intercepts, behandlingseffekter og regressionsparametre. Pakken multinma version 0.8.1 i R version 4.4.3 blev anvendt til at udføre alle analyser og tilpasse modellerne ved hjælp af Stan. Fire parallelle kæder blev anvendt med 2000 iterationer hver. De første 1000 iterationer blev kasseret som warm-up, og thinning-parameteren blev sat til 1, hvilket resulterede i 1000 post-warm-up træk pr. kæde og i alt 4000 træk. Grundlæggende parametersammendrag (middelværdi, standardfejl, standardafvigelse, 2,5%, 25%, 50%, 75%, 97,5%, effektiv stikprøvestørrelse og $\hat{R}$) blev produceret for hver model sammen med plots af prior- og posteriorfordelinger.

Modelkonvergens blev vurderet ved hjælp af $\hat{R}$ -konvergensstatistikken baseret på algoritmen diskuteret af Phillippo et al. Specifikt indikerer en $\hat{R} < 1,01$ for hver regressionskoefficient, at modellen er konvergeret [12, 13]. Sammenligninger mellem forskellige modeller blev udført ved hjælp af LOOIC og DIC. Lavere LOOIC- og DIC-værdier indikerer bedre tilpasning til de observerede data [12, 13]. Population-gennemsnitlige relative behandlingseffekter blev estimeret i alle studiepopulationer som standard. Begreberne "population-gennemsnit" og "marginal" bruges ofte i flæng i litteraturen, men i overensstemmelse med Phillippo, 2024 [13] refererer population-gennemsnit her til en størrelse, der er gennemsnitliggjort over populationen, hvilket kan være enten betinget eller marginal, mens marginal refererer til den skala, hvorpå denne er foretaget.

Population-justerede marginale udfald blev også estimeret for hver behandlingsarm i hver studiepopulation (inklusive behandlingsarme, der blev undersøgt uden for det pågældende studie). For den primære analyse blev absolutte og relative behandlingseffekter produceret i den generelle CRSwNP-population (samlet population på tværs af ANCHOR-studierne). De population-gennemsnitlige estimater og relative behandlingseffekter, der blev produceret for alle endepunkter, er opsummeret i Tabel 6. Hvor det var relevant, blev estimater præsenteret med 95% CrI.

Tabel 6: Oversigt over forventet populationsgennemsnitlige output efter type.

Resultat	Kontinuerlig	Binær
Absolutte behandlingsforskelle (pr. arm pr. population)	Ændring fra baseline (CFB) ved uge 12	Hændelsessandsynligheder ved uge 52
Relative behandlingseffekter	Middelforskelle i CFB ved uge 52	For kontinuerlige outcomes er behandlingseffekten kollapsbar, og størrelsen af marginale og betingede effekter falder sammen Populationsgennemsnitlig marginal OR ved uge 52



5.2.6.3 Følsomhedsanalyser

Den centrale antagelse, der ligger til grund for den primære analytiske tilgang (og i øvrigt alle metoder til populationsjustering i forbundne netværk), er antagelsen om betinget konstans af relative effekter [14]. Dette betyder, at der ikke findes uobserverede effektmodifikatorer (EM'er), så de relative effekter er konstante, givet de inkluderede effektmodificerende kovariater.

Denne antagelse indebærer, at der ikke er nogen restheterogenitet, hvilket kan vurderes med en model for tilfældige behandlingseffekter (random-effekter). Derfor blev der udført random-effekter modeller for hvert endepunkt for at vurdere restheterogenitet.

Hvis fixed-effekter modellen viste bedre eller sammenlignelig tilpasning i forhold til random-effekter modellen (vurderet ved DIC eller LOOIC), blev antagelsen om ubetydelig restheterogenitet anset for acceptabel. I disse tilfælde blev fixed-effekter modellen valgt som basisanalysemodel.

5.2.6.4 Sekundære analyser

Det sekundære effektmål i den generelle CRSwNP-population blev adresseret ved at anvende IPD fra ANCHOR-1, ANCHOR-2 og SYNAPSE-studierne på samme måde som for det primære effektmål. Dataene blev brugt til at analysere følgende endepunkter:

1. Tid til første næseoperation for CRSwNP
2. Kræver mindst én næseoperation for CRSwNP inden uge 52
3. Kræver mindst én kur med systemiske kortikosteroider (SCS) for CRSwNP inden uge 52

For de binære endepunkter var den analytiske tilgang den samme som beskrevet i afsnit 5.2.6.2 for den primære analyse. Tilgangen, der blev anvendt for tid-til-hændelse-endepunktet, er beskrevet nedenfor.

Phillippo og kolleger [13] udvidede den generelle ramme for ML-NMR til at udlede modeller for tid-til-hændelse-udfald. I studier med tilgængelige IPD modellerer ML-NMR individuelle betingede sandsynlighedsbidrag: hvor er en individuel hændelsestid, er en individuel censureringsindikator (1 = hændelse, 0 = censureret), og er betingede overlevelses- og hazardfunktioner. Formen af overlevelses- og hazardfunktionerne afhænger af den specifikke parametriske model, der vælges, men rammen kan anvendes i alle tilfælde, så længe både overlevelses- og hazardfunktionerne er specificeret [13].

Pakken multinma understøtter alle almindeligt anvendte fordelinger såsom eksponentielle og Weibull PH-modeller samt eksponentielle, Weibull, Gompertz, log-



normal, log-logistisk, gamma og generaliserede gamma accelerated failure time-modeller.

Et centralt trin for tid-til-hændelse-udfald var at teste PH-antagelsen (proportional hazards). For at undersøge gyldigheden af PH-antagelsen for tid-til-hændelse-udfald på tværs af de forskellige studier blev følgende tests udført:

- **Grafisk vurdering af log-kumulative hazardplots:** Plots af $\ln(-\ln[\text{overlevelse}])$ versus $\ln(\text{tid})$ blev brugt til grafisk vurdering af PH-antagelsen. Under PH-antagelsen forventes kurver fra forskellige arme at have samme form, men adskille sig ved et vertikalt skift, der forbliver konstant over tid. Hvis de afbildede linjer er rimeligt parallelle, er PH-antagelsen sandsynligvis opfyldt.
- **Tests og grafer baseret på Schoenfelds residualer:**
 - *Global test:* Denne test er baseret på Schoenfelds residualer. Den tester hypotesen om en nulhældning i en lineær regression af de skalerede Schoenfeld-residualer mod tid, hvilket svarer til at teste, om log-HR-funktionen er konstant over tid. Afvisning af nulhypotesen og en ikke-nul hældning (afvigelse fra $y = 0$) i graferne for skalerede Schoenfeld-residualer mod tid indikerer afvigelse fra PH-antagelsen.
 - *Grafisk vurdering af Schoenfeld-residualerne:* Under PH-antagelsen bør Schoenfeld-residualen have en konstant middelværdi over tid.
- **Test af signifikans for tidsafhængige kovariater:** Til denne test blev en Cox PH-regressionsmodel tilpasset, inklusive behandling som en tidsafhængig kovariat (dvs. ved at antage en interaktion mellem behandling og overlevelsestid). En signifikant koefficient for behandlingen som tidsafhængig kovariat indikerer, at HR ikke er konstant over tid, og at PH-antagelsen derfor ikke holder.

Til dette projekt anvendte vi kubiske M-spline-overlevelseshazardsmodeller, som er ekstremt fleksible og undgår behovet for at lave parametriske antagelser om formen af baseline-hazarden. De giver fleksibilitet til enten at antage eller ikke antage PH. Som anbefalet af Phillippo et al. [13] blev M-spline-modellen tilpasset ved hjælp af 7 interne knuder og en vægtet random walk-priorfordeling på inverse-softmax-transformerede splinekoefficienter for at straffe kompleksitet og forhindre overfitting [13]. Modeltilpasningen blev vurderet ved at undersøge de forudsagte hazarder og sammenligne de forudsagte vs. observerede overlevelsessandsynligheder.

Når der er tegn på, at PH-antagelsen ikke holder, tillader multinma-pakken at slække på PH-antagelsen ved at bruge splinefunktioner til modellering af hazarder og lade splinekoefficienterne variere mellem behandlingsarme inden for hvert studie. Dog påvirker det at slække på PH-antagelsen implementeringstiden for ML-NMR-analysen betydeligt. Modeller, der slækker på denne antagelse, kræver væsentligt mere tid at implementere sammenlignet med dem, der ikke gør. Derfor blev ML-NMR-analyser udført under antagelsen om, at PH-antagelsen holder, da der ikke var tilstrækkelig evidens imod den.



Fire populationsjusterede overlevelsesudfald blev estimeret, herunder populationsgennemsnitlige overlevelseskurver, hazarder, median overlevelsestid og RMST (restricted mean survival time) op til minimum opfølgningsperiode. Fire relative behandlingseffekt mål blev estimeret, herunder populationsgennemsnitlig marginal HR, populationsgennemsnitlig betinget HR, populationsgennemsnitlig marginal forskel i RMST og populationsgennemsnitlig marginal ratio i RMST. Hvor det var relevant, blev estimerer præsenteret med 95% CrI.

5.2.7 Resultater fra den komparative analyse

Resultater fra den primære og sekundære effektanalyse vil blive beskrevet i følgende afsnit og Tabel 7. Yderligere data kan findes i Appendix C.

Ændring fra baseline i endoskopisk NPS ved uge 52

Jævnfør beskrivelse af metode blev både random og fixed effekt modeller fittet til data. Baseret på DIC blev fixed effektmodellen anvendt for ændring fra baseline i endoskopisk NPS ved uge 52. Både mepolizumab og depemokimab var bedre end placebo. Ved sammenligning af depemokimab og mepolizumab (MD = 0,12; 95% CrI: -0,39, 0,63) pegede punktestimatet lidt til fordel for mepolizumab, men usikkerheden var stor, og der var ingen dokumentation for overlegenhed af nogen af behandlingerne.

Opnå ≥ 1 -point fald fra baseline i endoskopisk NPS ved uge 52

Fixed effekt model er anvendt, da den havde det bedste fit. Både mepolizumab og depemokimab viste overlegenhed i forhold til placebo. Ved sammenligning mellem depemokimab og mepolizumab (OR = 1,02; 95% CrI: 0,57–1,81) lå punktestimaterne tæt på nul og var forbundet med betydelig usikkerhed, hvilket indikerer ingen dokumentation for overlegenhed af nogen af behandlingerne.

Ændring fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52

Fixed effektmodellen havde det bedste fit og er derfor valgt. Både mepolizumab og depemokimab var bedre end placebo. Ved sammenligning af depemokimab med mepolizumab (MD = 2,83; 95% CrI: -5,38 til 11,24) taler punktestimatet en smule til fordel for mepolizumab, men usikkerheden er stor, og der er ingen belæg for, at én behandling er overlegen.

Opnå $\geq 8,9$ -point fald fra baseline i SNOT-22 ved uge 52

Fixed effektmodellen var for dette estimat også den med det bedste fit og er derfor valgt. Både mepolizumab og depemokimab var bedre end placebo. Når man sammenligner depemokimab med mepolizumab (OR = 0,81; 95% CrI: 0,47–1,39), peger punktestimatet mod mepolizumab, men usikkerheden er stor, og der er ikke evidens for, at den ene behandling er overlegen.

Mindst 1 SCS-kur ved uge 52

Fixed effektmodel valgt. Begge behandlinger reducerede behovet for SCS vs. placebo. Ved sammenligning (OR = 1,05; 95% CrI: 0,56, 1,94) var effekten sammenlignelig.



Mindst 1 næseoperation ved uge 52

Fixed effektmodel valgt. Begge behandlinger reducerede kirurgi vs. placebo. Ved sammenligning (OR = 1,61; 95% CrI: 0,48, 4,37) var der ingen dokumentation for forskel.

Tid til første næseoperation op til uge 52

Fixed effektmodel valgt (LOOIC). Begge behandlinger forbedrede RMST vs. placebo. Ved sammenligning (Δ RMST = -1,59 uger; 95% CrI: -3,64, 1,82) var forskellen ikke troværdig.

Forekomst af AE

Bayesiansk NMA og Bucher ITC med fixed effektmodel. Depemokimab vs. mepolizumab OR = 0,81 (95% CrI: 0,45, 1,47) viste en numerisk fordel depemokimab, men ingen troværdig forskel.

Forekomst af SAE

Bayesiansk NMA og Bucher ITC med fixed effektmodel. Depemokimab vs. mepolizumab OR = 0,98 (95% CrI: 0,32, 2,97) viste sammenlignelig sikkerhedsprofil.

Tabel 7: Resultater fra den komparative analyse af depemokimab vs. placebo for patienter med CRSwNP.

Endepunkter	Depemokimab (n=275) vs. placebo (n=265) (95%CrI)	Mepolizumab (n=206) vs. placebo (n=201) (95%CrI)	Depemokimab vs. mepolizumab (95%CrI)
NPS, ved uge 52 (CFB)	MD: -0,69 (-0,99;-0,39)	MD: -0,81 (-1,24;-0,42)	MD: 0,12 (-0,39; 0,63)
NPS, Responders ($\geq$ 1-point decrease in baseline NPS) ved uge 52	PD: 0,19 (0,10;0,28) OR: 2,41 (1,67; 3,45)	PD: 0,186 (0,085; 0,298) OR: 2,375 (1,54; 3,69)	PD: 0,004 (-0,138; 0,144) OR: 1,02 (0,57; 1,81)
SNOT-22 ved uge 52	MD: -9,67 (-14,89; -4,39)	MD: -12,56 (-18,87; -6,27)	MD: 2,83 (-5,38; 11,24)
SNOT-22, Responders ($\geq$ 8.9-point decrease in baseline SNOT-22), ved uge 52	PD: 0,12 (0,038; 0,188) OR: 1,61 (1,166; 2,202)	PD: 0,16 (0,062;0,253) OR: 1,98 (1,28; 3,07)	PD: -0,05 (-0,17; 0,07) OR: 0,81 (0,47; 1,38)
SCS-brug ved uge 52	PD: -0,07 (-0,13;-0,01) OR: 0,66 (0,46; 0,95)	PD: -0,82 (-0,15; 0,01) OR: 0,62 (0,39; 1,05)	PD: 0,01 (-0,1; 0,1) OR: 1,05 (0,56; 1,94)
Operation ved uge 52	PD: -0,05 (-0,09;-0,001)	PD: -0,08 (-0,13; 0,02)	PD: 0,03 (-0,07; 0,1)



Endepunkter	Depemokimab (n=275) vs. placebo (n=265) (95%CrI)	Mepolizumab (n=206) vs. placebo (n=201) (95%CrI)	Depemokimab vs. mepolizumab (95%CrI)
	OR: 0,62 (0,38; 1,00)	OR: 0,376 (0,16; 1,2)	OR: 1,61 (0,48; 4,37)
Tid til operation	RMST: 2,08 (-0,05, 4,31) HR: 0,39 (0,16; 0,79)	RMST: 3,63 (0,53, 5,53) HR: 0,16 (0,04; 0,42)	RMST: -1,59 (-3,64, 1,82) HR: 2,49 (0,69; 12,52)
AE	Bayesian OR: 0,78 (0,51;1,18) Bucher OR: 0,78 (0,52;1,18)	Bayesian OR: 0,97 (0,63; 1,47) Bucher OR: 0,97 (0,63; 1,48)	OR: 0,81 (0,45; 1,46) Bucher OR: 0,81 (0,45; 1,46)
SAE	Bayesian OR: 0,62 (0,28; 1,37) Bucher OR: 0,63 (0,29; 1,39)	Bayesian OR: 0,63 (0,29; 1,35) Bucher OR: 0,64 (0,30; 1,36)	OR: 0,98 (0,32; 2,97) Bucher OR: 0,98 (0,33; 2,92)

CrI= credible interval, MD=mean difference, OR= Odds Ratio, PD= probability difference, RMST=restricted mean survival time, SCS= systemisk kortikosteroid, SNOT-22=Sino-Nasal Outcome Test (22-item)

I tabellerne nedenfor præsenteres resultaterne for tre subgruppeanalyser, som i højere grad afspejler den danske patientpopulation i henhold til Medicinrådets nuværende kriterier for biologisk behandling. Nedenfor vil 4 subgruppeanalyser blive beskrevet. Den første er resultaterne fra den inkluderede post-hoc analyse, der inkluderer personer med mindst 1 operation, EOS ≥ 300 celler/ μL , samt INCS. Denne analyse afspejler bedst den danske patientpopulation. Ydermere, vil tre separate subgruppeanalyser blive beskrevet.

Da operation ikke var et krav i ANCHOR-studierne, men var det i SYNAPSE og ligeledes indgår som krav i dansk klinisk praksis, er der udarbejdet en subgruppeanalyse for patienter, der har gennemgået mindst én operation. I ANCHOR studierne var der ikke et EOS krav, hvorfor der er lavet en subgruppeanalyse for personer med EOS ≥ 300 celler/ μL . I dansk praksis er EOS ≥ 250 celler/ μL et delkrav. Til sidst er resultater for en subgruppe med astma rapporteret. Denne er beskrevet da den er et delkrav i dansk klinisk praksis. Både EOS niveau og astma komorbiditet kan være med til at sige noget om niveauet af type 2 inflammation.

For subgruppen af patienter med mindst én operation, EOS ≥ 300 celler/ μL , samt INCS, blev fixed-effect modellen valgt for alle tre analyser. For ændring fra baseline i endoskopisk NPS, peger punktestimaterne mod mepolizumab frem for depemokimab, men usikkerheden er stor, og der er ikke belæg for at det ene lægemiddel er overlegent i forhold til det andet. For tid til operation og krav om operation ved uge 52, så man heller



ikke at det ene behandlingstilbud var bedre end det andet i hele opfølgningsperioden. Estimerne har betydelig usikkerhed med brede troværdighedsintervaller. Punktestimerne favoriserer fortsat mepolizumab, men der er ingen dokumentation for klar overlegenhed.

Tabel 8: Subgruppeanalyse - personer med mindst 1 operation, EOS ≥ 300 celler/ μ L, samt INCS.

Endepunkter	Depemokimab (n=131) vs. placebo (n=107) (95%CrI)	Mepolizumab (n=168) vs. placebo (n=158) (95%CrI)	Depemokimab vs. mepolizumab (95%CrI)
Ændring fra baseline i NPS, ved uge 52	MD: -0,7 (-1,13; -0,28)	MD: -0,94 (-1,33; -0,52)	MD: 0,24 (-0,35; 0,82)
Operation ved uge 52	PD: -0,05 (-0,13; 0,02) OR: 0,53 (0,23; 1,22)	PD: -0,07 (-0,13; 0,03) OR: 0,36 (0,16; 0,73)	MD: 0,02 (-0,05; 0,08) OR: 1,5 (0,5; 4,79)
Tid til operation	RMST: 2,53 (-0,28; 5,78) HR: 0,38 (0,17; 0,82)	RMST: 2,97 (1,12; 5,22) HR: 0,41 (0,21; 0,74)	RMST: -0,49 (-2,7; 2,22) HR: 0,94 (0,35; 2,61)
NPS, Responders ($\geq$ 1-point decrease in baseline NPS) ved uge 52	PD: 0,21 (0,09; 0,34) OR: 2,56 (1,52; 4,35)	PD: 0,27 (0,16; 0,38) OR: 3,32 (2,13; 5,07)	PD: -0,06 (-0,22; 0,11) OR: 0,77 (0,40; 1,54)
Ændring fra baseline i SNOT-22 ved uge 52	MD: -12,79 (-19,31; -6,32)	MD: -17,22 (-23,23; -11,45)	MD: 4,49 (-4,43; 13,39)
SNOT-22, Responders ($\geq$ 8.9-point decrease in baseline SNOT-22), ved uge 52	PD: 0,19 (0,07; 0,3) OR: 2,19 (1,32; 3,69)	PD: 0,24 (0,14; 0,32) OR: 2,75 (1,79; 4,25)	PD: -0,05 (-0,19; 0,09) OR: 0,8 (0,4; 1,54)
Krav om mindst 1 kur med systemisk kortikosteroid (SCS) for CRSwNP inden uge 52	MD: -0,4 (-0,13; 0,08) OR: 0,83 (0,46; 1,48)	MD: -0,11 (-0,19; 0,04) OR: 0,49 (0,28; 0,82)	MD: 0,08 (-0,04; 0,21) OR: 1,67 (0,78; 3,67)

For subgruppen af patienter med mindst én tidligere operation fulgte alle endepunkter samme mønster. Fixed-effektmodellen blev valgt for alle analyser. Begge behandlinger



var mere effektive end placebo. Sammenligningen mellem depemokimab og mepolizumab viste ingen statistisk troværdig forskel, selvom enkelte punktestimater pegede mod mepolizumab.

Tabel 9: Subgruppeanalyse - patienter med mindst 1 operation ved baseline.

Edepunkter	Depemokimab (n=178) vs. placebo (n=160) (95%CrI)	Mepolizumab (n=206) vs. placebo (n=201) (95%CrI)	Depemokimab vs. mepolizumab (95%CrI)
Ændring fra baseline i NPS, ved uge 52	MD: -0,63 (-1,01; -0,27)	MD: -0,93 (-1,3; -0,6)	MD: 0,3 (-0,21; 0,8)
NPS, Responders (≥ 1-point decrease in baseline NPS) ved uge 52	PD: 0,2 (0,09; 0,31) OR: 2,52 (1,61; 3,97)	PD: 0,23 (0,14; 0,33) OR: 2,91 (1,97; 4,24)	PD: -0,04 (-0,17; 0,11) OR: 0,86 (0,49; 1,55)
Ændring fra baseline i SNOT-22 ved uge 52	MD: -10,47 (-16,72; -4,01)	MD: -16,13 (-21,49; -10,51)	MD 5,59 (-2,72; 14,09)
SNOT-22, Responders (≥ 8.9-point decrease in baseline SNOT-22), ved uge 52	PD: 0,1 (0,01; 0,2) OR: 1,52 (1,03; 2,28)	PD: 0,24 (0,16; 0,31) OR: 2,78 (1,9; 4,11)	PD: -0,13 (-0,26; -0,02) OR: 0,55 (0,32; 0,93)
SCS-brug ved uge 52	PD: -0,06 (-0,13; 0,03) OR: 0,73 (0,47; 1,14)	PD: -0,08 (-0,15; -0,01) OR: 0,63 (0,4; 0,95)	PD: 0,03 (-0,07; 0,13) OR: 1,16 (0,64; 2,14)
Operation ved uge 52	PD: -0,04 (-0,09; 0,02) OR: 0,67 (0,36; 1,21)	PD: -0,07 (-0,12; -0,03) OR: 0,38 (0,2; 0,7)	PD: 0,030 (-0,02; 0,1) OR: 1,75 (0,75; 4,19)
Tid til operation	RMST: 1,69 (-1,1; 4,08) HR: 0,62 (0,35; 1,04)	RMST: 3,31 (1,61; 5,64) HR: 0,39 (0,22; 0,61)	RMST: -1,62 (-4,93; 0,67) HR: 1,61 (0,78; 3,46)

CrI= credible interval, MD=mean difference, OR= Odds Ratio, PD= probability difference, RMST=restricted mean survival time, SCS= systemisk kortikosteroid, SNOT-22=Sino-Nasal Outcome Test (22-item)

Alle endepunkter for subgruppen af personer med astma fulgte samme mønster. Fixed-effektmodel er valgt for alle endepunkter. Begge behandlinger var bedre end placebo. Sammenligningen viste ingen troværdig forskel mellem depemokimab og mepolizumab.



Tabel 10: subgruppeanalyse - personer med en astmadiagnose.

Endepunkter	Depemokimab (n=150)) vs. placebo (n=142)(95%CrI)	Mepolizumab (n=140) vs. placebo (n=149) (95%CrI)	Depemokimab vs. mepolizumab (95%CrI)
Ændring fra baseline i NPS, ved uge 52	MD: -0,89 (-1,29; - 0,49)	MD: -0,95 (-1,36; - 0,56)	MD: 0,07 (-0,49; 0,62)
NPS, Responders (≥ 1-point decrease in baseline NPS) ved uge 52	PD: 0,19 (0,09; 0,31) OR: 2,37 (1,53; 3,79)	PD: 0,2 (0,1; 0,31) OR: 2,41 (1,58; 3,71)	PD: -0,01 (-0,15; 0,14) OR: 0,98 (0,54; 1,78)
Ændring fra baseline i SNOT-22 ved uge 52	MD: -19,12 (- 25,55; -12,56)	MD: -14,72 (-20,9; - 8,78)	MD: -4,33 (-12,88; 4,36)
SNOT-22, Responders (≥ 8.9- point decrease in baseline SNOT-22), ved uge 52	PD: 0,19 (0,1; 0,28) OR: 2,25 (1,48; 3,53)	PD: 0,16 (0,07; 0,25) OR: 1,99 (1,32; 3,09)	PD: 0,03 (-0,1; 0,15) OR: 1,14 (0,62; 2,04)
SCS-brug ved uge 52	PD: -0,1 (-0,18; - 0,01) OR: 0,61 (0,37; 0,95)	PD: -0,11 (-0,19; - 0,03) OR: 0,55 (0,34; 0,87)	PD: 0,02 (-0,09; 0,13) OR: 1,1 (0,57; 2,08)
Operation ved uge 52	PD: -0,13 (-0,2; - 0,08) OR: 0,2 (0,07; 0,45)	PD: -0,08 (-0,15; 0,01) OR: 0,47 (0,21; 1,08)	PD: -0,05 (-0,15; 0,02) OR: 0,42 (0,12; 1,33)
Tid til operation	RMST: 6,29 (3,49; 9,55) HZ: 0,24 (0,09; 0,5)	RMST: 4,37 (0,48; 7,55) HZ: 0,43 (0,22; 0,75)	RMST: 1,88 (-1,08; 6,37) HR: 0,55 (0,19; 1,47)

CrI= credible interval, MD=mean difference, OR= Odds Ratio, PD= probability difference, RMST=restricted mean survival time,
SCS= systemisk kortikosteroid, SNOT-22=Sino-Nasal Outcome Test (22-item)

Alle endepunkter for subpopulationen med BEC ≥300 celler/μL viste et ensartet mønster. For alle analyser blev fixed-effektmodellen valgt. Begge behandlinger var mere effektive end placebo. Sammenligningen mellem depemokimab og mepolizumab viste ingen statistisk troværdig forskel, selvom enkelte punkttestimater pegede mod den ene eller den anden behandling.



Tabel 11: Subpopulation med baseline blod eosinofiler ≥ 300 celler/ μ L.

Endepunkter	Depemokimab (n=162) vs. placebo (n=154) (95%CrI)	Mepolizumab (n=139) vs. placebo (n=139) (95%CrI)	Depemokimab vs. mepolizumab (95%CrI)
Ændring fra baseline i NPS, ved uge 52	MD: -0,84 (-1,22; - 0,46)	MD: -0,64 (-1,05; - 0,21)	MD: -0,2 (-0,78; 0,36)
NPS, Responders ($\geq$ 1-point decrease in baseline NPS) ved uge 52	PD: 0,23 (0,12; 0,34) OR: 2,71 (1,75; 4,25)	PD: 0,18 (0,07; 0,29) OR: 2,18 (1,38; 3,51)	PD: 0,05 (-0,1; 0,2) OR: 1,24 (0,67; 2,29)
Ændring fra baseline i SNOT-22 ved uge 52	MD: -13,73 (- 19,97; -7,34)	MD: -14,88 (-21,39; -8,48)	MD: 1,2 (-7,33; 10,2)
SNOT-22, Responders ($\geq$ 8.9- point decrease in baseline SNOT-22), ved uge 52	PD: 0,15 (0,06; 0,23) OR: 1,86 (1,26; 2,81)	PD: 0,17 (0,07; 0,26) OR: 2,06 (1,33; 3,31)	PD: -0,02 (-0,15; 0,1) OR: 0,91 (0,5; 1,61)
SCS-brug ved uge 52	PD: -0,05 (-0,12; 0,04) OR: 0,77 (0,49; 1,2)	PD: -0,08 (-0,15; 0,01) OR: 0,62 (0,36; 1,05)	PD: 0,03 (-0,08; 0,14) OR: 1,24 (0,63; 2,43)
Operation ved uge 52	PD: -0,06 (-0,12; - 0,01) OR: 0,49 (0,24; 0,91)	PD: -0,08 (-0,14; 0,01) OR: 0,35 (0,15; 1,08)	PD: 0,02 (-0,08; 0,08) OR: 1,39 (0,37; 4,14)
Tid til operation	RMST: 2,71 (0,63; 5,01) HR: 0,45 (0,25; 0,81)	RMST: 3,56 (1,08; 5,97) HR: 0,33 (0,15; 0,67)	RMST: -0,83 (-3,44; 1,95) HR: 1,38 (0,54; 3,66)

CrI= credible interval, MD=mean difference, OR= Odds Ratio, PD= probability difference, RMST=restricted mean survival time,
SCS= systemisk kortikosteroid, SNOT-22=Sino-Nasal Outcome Test (22-item)

Resultaterne var gennemgående konsistente på tværs af analyserne. Punktestimaterne pegede ofte numerisk til fordel for mepolizumab, men de tilhørende troværdighedsintervaller var brede og understøttede ikke statistisk troværdige forskelle mellem behandlingerne. Dette mønster gjaldt også for de prædefinerede subpopulationer. For enkelte udfald (f.eks. NPS-responder ved 52 uger) viste estimerne i alle subgrupper en tendens til fordel for depemokimab, men ingen af disse forskelle havde tilstrækkelig præcision til at konkludere en reel forskel i behandlingseffekt.



Samlet set peger den tilgængelige evidens på en generelt sammenlignelig effekt mellem depemokimab og mepolizumab. Anvendelsen af ML-NMR muliggjorde en harmoniseret vurdering på tværs af studier trods forskelle i design, udfaldsdefinitioner og baseline-karakteristika. Med IPD for begge behandlinger kunne analysen desuden fravige antagelsen om fælles effektmodifikatorer, hvilket gav større fleksibilitet og tillod projektion af estimer til forskellige målpopulationer.

Overordnet viste depemokimab og mepolizumab sammenlignelig effekt hos patienter med CRSwNP. Der var intet statistisk troværdigt bevis for overlegenhed af den ene behandling frem for den anden på nogen af de undersøgte endepunkter — hverken i den samlede population eller i de undersøgte subgrupper. Resultaterne giver dermed en sammenhængende og metodisk robust vurdering af de to terapier baseret på den nuværende evidens.



6. Referencer

1. Medicinrådet *Medicinrådets samling af vurderinger af lægemidler til svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper*. 2022.
2. Gevaert, P., et al., *Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinuitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3, randomised, double-blind, parallel trials*. The Lancet, 2025. **405**(10482): p. 911-926.
3. Han, J.K., et al., *Mepolizumab for chronic rhinosinuitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2021. **9**(10): p. 1141-1153.
4. GSK, *Clinical Study Report for ANCHOR-1 (data on file)*. 2024.
5. GSK, *Clinical Study Report for ANCHOR-2 (data on file)*. 2024.
6. GSK, *Clinical Study Report for SYNAPSE (data on file)*. 2020.
7. Stevens, W.W., et al., *Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinuitis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019. **7**(8): p. 2812-2820.e3.
8. Wang, X., et al., *Diversity of T(H) cytokine profiles in patients with chronic rhinosinuitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **138**(5): p. 1344-1353.
9. GSK, *Supplementary Report Body to CSR Pooled Analysis for ANCHOR-1 and ANCHOR-2* 2024.
10. Riley, R.D., et al., *Individual participant data meta-analysis to examine interactions between treatment effect and participant-level covariates: Statistical recommendations for conduct and planning*. Stat Med, 2020. **39**(15): p. 2115-2137.
11. Simmonds, M., G. Stewart, and L. Stewart, *A decade of individual participant data meta-analyses: A review of current practice*. Contemp Clin Trials, 2015. **45**(Pt A): p. 76-83.
12. Phillippo, D.M., et al., *Multilevel network meta-regression for population-adjusted treatment comparisons*. J R Stat Soc Ser A Stat Soc, 2020. **183**(3): p. 1189-1210.
13. Phillippo, D.M., et al., *Multilevel network meta-regression for general likelihoods: synthesis of individual and aggregate data with applications to survival analysis*. Journal of the Royal Statistical Society Series A: Statistics in Society, 2025.
14. Phillippo, D.M., et al., *Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal*. Medical Decision Making, 2018. **38**(2): p. 200-211.



Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 12: Vigtigste karakteristika for inkluderede studier.

Studienavn: ANCHOR-1		NCT nummer: 05274750
Formål	Formålet med undersøgelsen er at evaluere effektiviteten og sikkerheden af depemokimab 100 mg, administreret subkutan via en forfyldt sikkerhedssprøjte hver 6. måned + standardbehandling i 52 uger.	
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	A Randomised, Double-blind, Parallel Group Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of 100 mg SC Depemokimab in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) - ANCHOR-1	
Studietype og -design	ANCHOR-1 er et randomiseret, dobbelt-blindet fase III-studie med parallelle grupper. Studiet inkluderer en indledende periode på cirka fire uger, hvorefter deltagerne vil blive randomiseret til en 52-ugers behandlingsperiode. Randomisering foretages i et 1:1 forhold og vil være stratificeret baseret på tidligere operationer for næsepolypper samt deltagerens geografiske placering. Deltagerne fordeles ligeligt mellem de to behandlingsgrupper.	
Antal forsøgsdeltagere (n)	271	
Primære inklusionskriterier	Inklusionskriterier: • Deltagere på 18 år og derover, inklusive, på tidspunktet for underskrivelse af den informerede samtykkeerklæring. • Endoskopisk bilateral NP-score på mindst 5 ud af en maksimal score på 8 (med en minimumscore på 2 i hver næsehule) vurderet af undersøgeren. • Deltagere, der har haft mindst én af følgende ved Besøg 1: Tidligere næseoperation for fjernelse af NP; har brugt mindst tre på hinanden følgende dage med systemiske kortikosteroider inden for de seneste 2 år til behandling af NP; medicinsk uegnet eller intolerant over for systemiske kortikosteroider. • Deltagere (undtagen dem i Japan) skal være i daglig behandling med intranasale kortikosteroider (INCS) (inklusive intranasal væskesteroidskylning) i mindst de 8 uger umiddelbart før screening. • Deltagere med alvorlige NP-symptomer defineret som symptomer på næsekongestion/blokering/obstruktion med moderat	



Studienavn: ANCHOR-1

NCT nummer:
05274750

eller alvorlig sværhedsgrad og lugttab eller rhinorré (løbende næse) baseret på klinisk vurdering af undersøgeren.

- Forekomst af symptomer på kronisk rhinosinuitis beskrevet ved mindst 2 forskellige symptomer i mindst 12 uger før Besøg 1, hvoraf det ene skal være enten næseblokering/obstruktion/kongestion eller næseflåd (forreste/bagerste næsedryp), plus ansigtssmerter/tryk og/eller reduktion eller tab af lugtesans.
- Mandlige eller egnede kvindelige deltagere.

**Primære
eksklusionskriterier**

Eksklusionskriterier:

- Som resultat af medicinsk interview, fysisk undersøgelse eller screeningsundersøgelse vurderer den ansvarlige læge, at deltageren er uegnet til studiet.
- Cystisk fibrose
- Antrokoanale polypper
- Tumor i næsehulen (malign eller benign)
- Svampebetinget rhinosinuitis
- Alvorlig næseskillevægsdeviation, der blokerer et næsebor og forhindre fuld vurdering af næsepolypper i begge næsebor
- Deltagere, der har gennemgået en sino-nasal eller sinusoperation, som ændrer næsens sidevægsstruktur og gør det umuligt at evaluere næsepolyp-score.
- Akut sinusitis eller øvre luftvejsinfektion (URTI) ved screening eller inden for 2 uger før screening.
- Pågående rhinitis medicamentosa (rebound eller kemisk induceret rhinitis).
- Deltagere, der har haft en astmaforværring, der krævede hospitalsindlæggelse inden for 4 uger før screening.
- Deltagere, der har gennemgået intranasal og/eller sinusoperation (f.eks. polypektomi, ballonudvidelse eller indsættelse af næsestent) inden for 6 måneder før Besøg 1; næsebiopsi før Besøg 1 udelukkende til diagnostiske formål er undtaget.



Studienavn: ANCHOR-1

**NCT nummer:
05274750**

- Deltagere, hvor NP-operation er kontraindiceret efter investigatorens vurdering.
- Deltagere med andre tilstande, der kan føre til forhøjede eosinofiler, såsom hyper-eosinofile syndromer, herunder (men ikke begrænset til) eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA) (tidligere kendt som Churg-Strauss syndrom) eller eosinofil esophagitis.
- Deltagere med en kendt, forud bestående parasitinfektion inden for 6 måneder før Besøg 1.
- En kendt immundefekt (f.eks. human immundefektvirus [HIV]), bortset fra den, der forklares ved brug af kortikosteroider (CS'er) som terapi for astma.
- Aktuell malignitet eller tidligere kræfthistorie i remission i mindre end 12 måneder før screening.
- Leversygdom: Alaninaminotransferase (ALT) >2 gange øvre normalgrænse (ULN); Total bilirubin >1,5 gange ULN (isoleret bilirubin >1,5 gange ULN er acceptabelt, hvis bilirubin er fraktioneret og direkte bilirubin er mindre end [$\leq$]35 procent [%]); Cirrhose eller aktuell ustabil lever- eller galdevejssygdom vurderet af investigator, defineret ved tilstedeværelse af ascites, encefalopati, koagulopati, hypoalbuminæmi, esophageal eller gastrisk varicer, vedvarende gulsot.
- Deltagere med kendte, forud bestående, klinisk signifikante hjerte-, endokrine-, autoimmune-, metaboliske-, neurologiske-, nyre-, gastrointestinale-, lever-, hæmatologiske- eller andre systemabnormiteter, der ikke er kontrolleret med standardbehandling.
- Deltagere med aktuell diagnose af vaskulitis.
- Deltagere med stærk klinisk mistanke om vaskulitis ved screening vil blive evalueret, og aktuell vaskulitis skal udelukkes før inklusion.
- Overfølsomhed: Deltagere med allergi/intolerance over for hjælpestofferne i depemokimab (GSK3511294) i et monoklonalt antistof eller biologisk præparat.
- Deltagere, som efter investigatorens medicinske vurdering sandsynligvis har aktiv Coronavirus sygdom-2019 (COVID-19) infektion, skal ekskluderes.



Studienavn: ANCHOR-1		NCT nummer: 05274750
• Deltagere med kendte COVID-19-positive kontakter inden for de seneste 14 dage skal ekskluderes i mindst 14 dage efter eksponeringen, hvor deltageren skal forblive symptomfri. Rapporterede lugte-/smagskomplikationer fra COVID-19 skal bruges som eksklusionskriterium. • Deltagere, der har været udsat for ioniserende stråling på over 10 millisievert (mSv) over baggrundsniveau i løbet af de foregående 3 år som følge af erhvervsmæssig eksponering eller tidligere deltagelse i forskningsstudier. • Tidligere deltagelse i et studie med mepolizumab, reslizumab eller benralizumab og modtagelse af studieintervention (inklusive placebo) inden for 12 måneder før Besøg 1. • Kvinder, der er gravide, ammer eller planlægger at blive gravide under studiet.		
Intervention	143 personer blev randomiseret til at modtage Depemokimab 100 mg til subkutan injektion hver 26 uge.	
Komparator(er)	128 personer blev randomiseret til at modtage placebo til subkutan injektion hver 26 uge.	
Opfølgningstid	52 uger	
Primære, sekundære og eksplorative endepunkter	Primære endepunkter: • Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk NP-score ved uge 52 • Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore ved brug af verbal respons skala (VRS) fra uge 49 til 52. Sekundære endepunkter: • Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for rhinorré (løbenæse) ved brug af VRS, baseline og fra uge 49 til uge 52. • Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for lugttab ved brug af VRS målt ved baseline og fra uge 49 til uge 52 • Ændring fra baseline i Lund Mackay (LMK) computertomografi (CT) score ved uge 52 • Ændring fra baseline i Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-22 totalscore ved uge 52	



Studienavn: ANCHOR-1

**NCT nummer:
05274750**

- Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS) fra uge 21 til og med uge 24
- Ændring fra baseline i samlet endoskopisk NP-score ved uge 26
- Tid til første næseoperation (faktisk eller registrering på venteliste) eller sygdomsmodulerende medicin for kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP) op til uge 52
- Tid til første næseoperation (faktisk) eller sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP op til uge 52
- Procentdel af deltagere, der kræver mindst 1 behandling med systemiske kortikosteroider eller sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP eller næseoperation (faktisk) i løbet af uge 52 behandlingsperioden
- Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52

Andre endepunkter:

- Ændring fra baseline i gennemsnitlig samlet symptom (VAS) score fra uge 49 til uge 52
- Opnåelse af et fald på én point eller mere fra baseline i NP-score ved uge 52
- Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel symptom (VRS) score for ansigtssmerter fra uge 49 til uge 52
- Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel symptom (VRS) score for slim i halsen fra uge 49 til uge 52
- Opnåelse af et fald på mere end 8,9 point fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52
- Opnåelse af et fald på 28 point eller mere fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52

Sikkerhed

- Forekomst af bivirkninger (AEs) / alvorlige bivirkninger (SAEs)
- Ændring fra baseline i vitalparametre (puls, systolisk og diastolisk blodtryk, kropstemperatur) på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode.



Studienavn: ANCHOR-1		NCT nummer: 05274750	
		• Ændring fra baseline i ECG-værdier på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode. • Ændring fra baseline i laboratorieparametre (inklusive hæmatologiske og klinisk-kemiske parametre) samt hepato-biliære laboratorieabnormiteter på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode. • Forekomst af immunogenicitet målt ved tilstedeværelse af anti-lægemiddelantistoffer (ADA) og neutraliserende antistoffer (NAb) mod depemokimab.	
		Endpoints included in this application:	
		• NPS (nasal polyp score) • Nasal obstruktion (vurderet ved VRS) • Næseflåd (vurderet ved VRS) • Nedsat lugtesans (vurderet ved VRS) • SNOT-22 • Tid til første CRSwNP-operation eller brug af sygdomsmodulerende medicin. • ACQ-5 score • Forekomst af bivirkninger (AEs) / alvorlige bivirkninger (SAEs)	
Analysemetode	Depemokimab 100 mg SC + SoC vs placebo + SoC vurderes som forskelle i gennemsnitlig ændring fra baseline med 95% konfidensintervaller og p-værdier ved hjælp af MMRM, justeret for foruddefinerede kovariater (behandling, baseline-score, baseline eosinofile, region, tidligere NP-operation, visit og interaktionstermer). Off-treatment-data fra deltagere, der fortsatte i opfølgning, medtages; manglende data antages at være Missing At Random (MAR). Sensitivitetsanalyser udføres med MMRM og multiple imputation (MAR for on-treatment; jump-to-reference (J2R) for off-treatment). Tid til første næseoperation analyseres med Cox proportional hazards med kovariatjustering og Kaplan–Meier-grafer; andele, der har brug for systemiske kortikosteroider, analyseres med logistisk regression. Lignende MMRM-metoder anvendes for øvrige kontinuerte endepunkter (fx rhinorré, lugttab, Lund–Mackay, SNOT-22, ACQ).		
Undergruppeanalyser	Populationen omfatter alle forsøgsparticipanter, der havde mindst én operation før baseline, screeningen eller baseline BEC ≥ 300 celler/μL, og som modtog stabil behandling med INCS. Undergruppeanalysen er en post-hoc analyse, baseret på		



Studienavn: ANCHOR-1		NCT nummer: 05274750
ANCHOR-1 og 2 studierne. For estimering af den betingede behandlingseffekt for tid-til-begivenhed anvendes en Cox proportional hazards-model med kovariater for behandlingsgruppe, baseline total score for endoskopiske næsepolypper, baseline score for næseobstruktion (VRS), log(e) af baseline blod-eosinofilantal, region, studie og tidligere operation for næsepolypper. For estimering af den betingede behandlingseffekt for det binære endepunkt anvendes en logistisk regressionsmodel med kovariater for behandlingsgruppe, antal kurser med systemiske kortikosteroider i de 12 måneder før screening for næsepolypper (0, 1, >1 som ordinal variabel), log(e) af baseline blod-eosinofilantal, baseline total endoskopisk score, baseline næseobstruktionsscore (VRS), region, studie og tidligere operation for næsepolypper. For longitudinelle kontinuerte mål anvendes en Mixed Models for Repeated Measures (MMRM)-model med kovariater for behandlingsgruppe, baseline score, log(e) af baseline blod-eosinofilantal, region, tidligere operation for næsepolypper, studie, visit og interaktionstermer for visit×baseline score samt visit×behandlingsgruppe. Alle analyser udføres på den poolede populationsdata og rapporteres med passende usikkerhedsmål (f.eks. hazard-ratioer, odds-forhold eller gennemsnitsforskelle med respektive konfidens-/troværdighedsintervaller).		

Andre relevante oplysninger	N/A
-----------------------------	-----

Tabel 13 Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

Studienavn: ANCHOR-2		NCT nummer: NCT05281523
Formål	Formålet med undersøgelsen er at evaluere effektiviteten og sikkerheden af depemokimab 100 mg, administreret subkutan via en forfyldt sikkerhedssprøjte hver 6. måned + standardbehandling i 52 uger.	
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	A Randomised, Double-blind, Parallel Group Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of 100 mg SC Depemokimab in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) - ANCHOR-1	
Studietype og -design	ANCHOR-1 er et randomiseret, dobbelt-blindet fase III-studie med parallelle grupper. Studiet inkluderer en indledende	



Studienavn: ANCHOR-2		NCT nummer: NCT05281523	
		periode på cirka fire uger, hvorefter deltagerne vil blive randomiseret til en 52-ugers behandlingsperiode. Randomiseringen foretages i et 1:1 forhold og vil være stratificeret baseret på tidligere operationer for næsepolypper samt deltagerens geografiske placering. Deltagerne fordeles ligeligt mellem de to behandlingsgrupper.	
Antal forsøgsdeltagere (n)	257		
Primære inklusionskriterier	Inklusionskriterier: • Deltagere på 18 år og derover, inklusive, på tidspunktet for underskrivelse af den informerede samtykkeerklæring. • Endoskopisk bilateral NP-score på mindst 5 ud af en maksimal score på 8 (med en minimumscore på 2 i hver næsehule) vurderet af undersøgeren. • Deltagere, der har haft mindst én af følgende ved Besøg 1: Tidligere næseoperation for fjernelse af NP; har brugt mindst tre på hinanden følgende dage med systemiske kortikosteroider inden for de seneste 2 år til behandling af NP; medicinsk uegnet eller intolerant over for systemiske kortikosteroider. • Deltagere (undtagen dem i Japan) skal være i daglig behandling med intranasale kortikosteroider (INCS) (inklusive intranasal væskesteroids skylning) i mindst de 8 uger umiddelbart før screening. • Deltagere med alvorlige NP-symptomer defineret som symptomer på næsekongestion/blokering/obstruktion med moderat eller alvorlig sværhedsgrad og lugttab eller rhinoré (løbende næse) baseret på klinisk vurdering af undersøgeren. • Forekomst af symptomer på kronisk rhinosinusitis beskrevet ved mindst 2 forskellige symptomer i mindst 12 uger før Besøg 1, hvoraf det ene skal være enten næseblokering/obstruktion/kongestion eller næseflåd (forreste/bagerste næsedryp), plus ansigtssmerter/tryk og/eller reduktion eller tab af lugtesans. • Mandlige eller egnede kvindelige deltagere.		
Primære eksklusionskriterier	Eksklusionskriterier: • Som resultat af medicinsk interview, fysisk undersøgelse eller screeningsundersøgelse vurderer		



Studienavn: ANCHOR-2

NCT nummer:
NCT05281523

den ansvarlige læge, at deltageren er uegnet til studiet.

- Cystisk fibrose
- Antrokoanale polypper
- Tumor i næsehulen (malign eller benign)
- Svampebetinget rhinosinuitis
- Alvorlig næseskillevægsdeviation, der blokerer et næsebor og forhindre fuld vurdering af næsepolypper i begge næsebor
- Deltagere, der har gennemgået en sino-nasal eller sinusoperation, som ændrer næsens sidevægsstruktur og gør det umuligt at evaluere næsepolypp-score.
- Akut sinusitis eller øvre luftvejsinfektion (URTI) ved screening eller inden for 2 uger før screening.
- Pågående rhinitis medicamentosa (rebound eller kemisk induceret rhinitis).
- Deltagere, der har haft en astmaforværring, der krævede hospitalsindlæggelse inden for 4 uger før screening.
- Deltagere, der har gennemgået intranasal og/eller sinusoperation (f.eks. polypektomi, ballonudvidelse eller indsættelse af næsestent) inden for 6 måneder før Besøg 1; næsebiopsi før Besøg 1 udelukkende til diagnostiske formål er undtaget.
- Deltagere, hvor NP-operation er kontraindiceret efter investigatorens vurdering.
- Deltagere med andre tilstande, der kan føre til forhøjede eosinofiler, såsom hyper-eosinofile syndromer, herunder (men ikke begrænset til) eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA) (tidligere kendt som Churg-Strauss syndrom) eller eosinofil esophagitis.
- Deltagere med en kendt, forud bestående parasitinfektion inden for 6 måneder før Besøg 1.
- En kendt immundefekt (f.eks. human immundefektvirus [HIV]), bortset fra den, der forklares ved brug af kortikosteroider (CS'er) som terapi for astma.



Studienavn: ANCHOR-2

NCT nummer:
NCT05281523

- Aktuell malignitet eller tidligere kræfthistorie i remission i mindre end 12 måneder før screening.
- Leversygdom: Alaninaminotransferase (ALT) >2 gange øvre normalgrænse (ULN); Total bilirubin >1,5 gange ULN (isoleret bilirubin >1,5 gange ULN er acceptabelt, hvis bilirubin er fraktioneret og direkte bilirubin er mindre end [$\leq$]35 procent [%]); Cirrhose eller aktuell ustabil lever- eller galdevejssygdom vurderet af investigator, defineret ved tilstedeværelse af ascites, encefalopati, koagulopati, hypoalbuminæmi, esophageal eller gastrisk varicer, vedvarende gulsot.
- Deltagere med kendte, forud bestående, klinisk signifikante hjerte-, endokrine-, autoimmune-, metaboliske-, neurologiske-, nyre-, gastrointestinale-, lever-, hæmatologiske- eller andre systemabnormiteter, der ikke er kontrolleret med standardbehandling.
- Deltagere med aktuell diagnose af vaskulitis.
- Deltagere med stærk klinisk mistanke om vaskulitis ved screening vil blive evalueret, og aktuell vaskulitis skal udelukkes før inklusion.
- Overfølsomhed: Deltagere med allergi/intolerance over for hjælpestofferne i depemokimab (GSK3511294) i et monoklonalt antistof eller biologisk præparat.
- Deltagere, som efter investigatorens medicinske vurdering sandsynligvis har aktiv Coronavirus sygdom-2019 (COVID-19) infektion, skal ekskluderes.
- Deltagere med kendte COVID-19-positive kontakter inden for de seneste 14 dage skal ekskluderes i mindst 14 dage efter eksponeringen, hvor deltageren skal forblive symptomfri. Rapporterede lugte-/smagskomplikationer fra COVID-19 skal bruges som eksklusionskriterium.
- Deltagere, der har været udsat for ioniserende stråling på over 10 millisievert (mSv) over baggrundsniveau i løbet af de foregående 3 år som følge af erhvervsmæssig eksponering eller tidligere deltagelse i forskningsstudier.
- Tidligere deltagelse i et studie med mepolizumab, reslizumab eller benralizumab og modtagelse af studieintervention (inklusive placebo) inden for 12 måneder før Besøg 1.



Studienavn: ANCHOR-2		NCT nummer: NCT05281523
		Kvinder, der er gravide, ammer eller planlægger at blive gravide under studiet.
Intervention	129 personer blev randomiseret til at modtage Depemokimab 100 mg til subkutan injektion hver 26 uge.	
Komparator(er)	128 personer blev randomiseret til at modtage placebo til subkutan injektion hver 26 uge.	
Opfølgningstid	52 uger	
Primære, sekundære og eksplorative endepunkter	Primære endepunkter: - Ændring fra baseline i den samlede endoskopisk NP-score ved uge 52 - Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore ved brug af verbal respons skala (VRS) fra uge 49 til 52. Sekundære endepunkter: - Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for rhinorré (løbenæse) ved brug af VRS, baseline og fra uge 49 til uge 52. - Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for lugttab ved brug af VRS målt ved baseline og fra uge 49 til uge 52 - Ændring fra baseline i Lund Mackay (LMK) computertomografi (CT) score ved uge 52 - Ændring fra baseline i Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-22 totalscore ved uge 52 - Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS) fra uge 21 til og med uge 24 - Ændring fra baseline i samlet endoskopisk NP-score ved uge 26 - Tid til første næseoperation (faktisk eller registrering på venteliste) eller sygdomsmodulerende medicin for kronisk rhinosinusitis med næsepolypper (CRSwNP) op til uge 52 - Tid til første næseoperation (faktisk) eller sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP op til uge 52 - Procentdel af deltagere, der kræver mindst 1 behandling med systemiske kortikosteroider eller sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP eller	



Studienavn: ANCHOR-2

**NCT nummer:
NCT05281523**

næseoperation (faktisk) i løbet af uge 52
behandlingsperioden

- Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52

Andre endepunkter:

- Ændring fra baseline i gennemsnitlig samlet symptom (VAS) score fra uge 49 til uge 52
- Opnåelse af et fald på én point eller mere fra baseline i NP-score ved uge 52
- Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel symptom (VRS) score for ansigtssmerter fra uge 49 til uge 52
- Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel symptom (VRS) score for slim i halsen fra uge 49 til uge 52
- Opnåelse af et fald på mere end 8,9 point fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52
- Opnåelse af et fald på 28 point eller mere fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52

Sikkerhed

- Forekomst af bivirkninger (AEs) / alvorlige bivirkninger (SAEs)
- Ændring fra baseline i vitalparametre (puls, systolisk og diastolisk blodtryk, kropstemperatur) på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode.
- Ændring fra baseline i ECG-værdier på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode.
- Ændring fra baseline i laboratorieparametre (inklusive hæmatologiske og klinisk-kemiske parametre) samt hepato-biliære laboratorieabnormiteter på specifikke tidspunkter i løbet af den 52-ugers periode.
- Forekomst af immunogenicitet målt ved tilstedeværelse af anti-lægemiddelantistoffer (ADA) og neutraliserende antistoffer (NAb) mod depemokimab.

Endpoints included in this application:

- NPS (nasal polyp score)
- Nasal obstruktion (vurderet ved VRS)



Studienavn: ANCHOR-2

NCT nummer:
NCT05281523

- Næseflåd (vurderet ved VRS)
- Nedsat lugtesans (vurderet ved VRS)
- SNOT-22
- Tid til første CRSwNP-operation eller brug af sygdomsmodulerende medicin.
- ACQ-5 score
- Forekomst af bivirkninger (AEs) / alvorlige bivirkninger (SAEs)

Analysemetode

Depemokimab 100 mg SC + SoC vs placebo + SoC vurderes som forskelle i gennemsnitlig ændring fra baseline med 95% konfidensintervaller og p-værdier ved hjælp af MMRM, justeret for foruddefinerede kovariater (behandling, baseline-score, baseline eosinofile, region, tidligere NP-operation, visit og interaktionstermer). Off-treatment-data fra deltagere, der fortsatte i opfølgning, medtages; manglende data antages at være Missing At Random (MAR). Sensitivitetsanalyser udføres med MMRM og multiple imputation (MAR for on-treatment; jump-to-reference (J2R) for off-treatment). Tid til første næseoperation analyseres med Cox proportional hazards med kovariatjustering og Kaplan–Meier-grafer; andele, der har brug for systemiske kortikosteroider, analyseres med logistisk regression. Lignende MMRM-metoder anvendes for øvrige kontinuerte endepunkter (fx rhinorré, lugttab, Lund–Mackay, SNOT-22, ACQ).

Undergruppeanalyser

Populationen omfatter alle forsøgsparticipanter, der havde mindst én operation før baseline, screeningen eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μ L, og som modtog stabil behandling med INCS. Subgruppeanalysen er en post-hoc analyse, baseret på ANCHOR-1 og 2 studierne. For estimering af den betingede behandlingseffekt for tid-til-begivenhed anvendes en Cox proportional hazards-model med kovariater for behandlingsgruppe, baseline total score for endoskopiske næsepolypper, baseline score for næseobstruktion (VRS), log(e) af baseline blod-eosinofilantal, region, studie og tidligere operation for næsepolypper.

For estimering af den betingede behandlingseffekt for det binære endepunkt anvendes en logistisk regressionsmodel med kovariater for behandlingsgruppe, antal kurser med systemiske kortikosteroider i de 12 måneder før screening for næsepolypper (0, 1, >1 som ordinal variabel), log(e) af baseline blod-eosinofilantal, baseline total endoskopisk score, baseline næseobstruktionsscore (VRS), region, studie og tidligere operation for næsepolypper.



Studienavn: ANCHOR-2

**NCT nummer:
NCT05281523**

For longitudinale kontinuerte mål anvendes en Mixed Models for Repeated Measures (MMRM)-model med kovariater for behandlingsgruppe, baseline score, log(e) af baseline blod-eosinofilantal, region, tidligere operation for næsepolypper, studie, visit og interaktionstermer for visit×baseline score samt visit×behandlingsgruppe.

Alle analyser udføres på den pool-ede populationsdata og rapporteres med passende usikkerhedsmål (f.eks. hazard-ratioer, odds-forhold eller gennemsnitsforskelle med respektive konfidens-/troværdighedsintervaller).

**Andre relevante
oplysninger**

Replikationsstudie af ANCHOR-1

Tabel 14 Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

Studienavn: SYNAPSE

**NCT nummer:
NCT03085797**

Formål

Formålet med SYNAPSE var at undersøge den kliniske effekt og sikkerhed af 100 mg subkutan mepolizumab som tillæg til vedligeholdelsesbehandling for voksne med svær bilateral nasal polypose over 52 uger.

**Publikationer – titel,
forfatter, tidsskrift,
år**

Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J, Lee SE, et al. Lancet Respir Med. 2023

Studietype og -design

Randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, parallel gruppe fase 3 studie

**Antal
forsøgsdeltagere (n)**

407

**Primære
inklusionskriterier**

- 18 år eller ældre på tidspunktet for underskrift af informeret samtykke.
- Kropsvægt ≥ 40 kg.
- Mandlige eller kvindelige deltagere (med passende præventionsmetoder) kan deltage. Kvinder i den fertile alder (WOCBP) skal forpligte sig til konsekvent og korrekt brug af en acceptabel præventionsmetode fra tidspunktet for samtykke, under hele forsøget og i 105 dage efter sidste forsøgslægemedieladministration.



Studienavn: SYNAPSE

NCT nummer:
NCT03085797

- Deltagere, der har fået mindst én tidligere operation inden for de sidste 10 år til fjernelse af næsepolypper (NP). NP-operation defineres som enhver procedure med instrumenter, der medfører incision (åbning) og fjernelse af polypvæv fra næsehulen (polypektomi). Til inklusion accepteres ikke procedurer, der alene medfører dilatation af næsepassagen (f.eks. balloon sinuplasty), indsættelse af belagte stents eller direkte injektion af steroider eller andet lægemiddel uden fjernelse af NP-væv.
- Deltagere med bilaterale næsepolypper diagnosticeret ved endoskopi eller CT-scanning.
- Tilstedeværelse af mindst to af følgende symptomer, hvoraf et skal være enten nasal blokering/obstruktion/kongestion eller nasalt udflåd (anterior/posterior nasal drip): nasalt udflåd (anterior/posterior), ansigtssmerter/tryk, reduktion eller tab af lugtesans i mindst 12 uger før screening.
- Deltagere med svære NP-symptomer, defineret som obstruktions VAS-symptomscore >5.
- Sværhedsgrad, der svarer til behov for operation, defineret ved:
 - samlet VAS-symptomscore >7, og
 - endoskopisk bilateral NP-score på mindst 5 ud af maks. 8 (med minimumsscore på 2 i hver næsehule).
- Behandling med intranasale kortikosteroider (INCS) i mindst 8 uger før screening.
- I stand til at give underskrevet informeret samtykke.

**Primære
eksklusionskriterier**

- Hvis lægen efter medicinsk interview, fysisk undersøgelse eller screeningsundersøgelser vurderer, at deltageren er uegnet til studiet.
 - Cystisk fibrose.
 - Eosinofil granulomatose med polyangiitis (Churg-Strauss), Youngs, Kartagener eller dyskinetiske ciliesyndromer.
 - Antrokoanalpolypper.
 - Nasalseptum-deviation, der lukker et næsebor.
 - Akut sinusitis eller øvre luftvejsinfektion (URTI) ved screening eller i de 2 uger før screening.
-



Studienavn: SYNAPSE

NCT nummer:
NCT03085797

- Aktiv rhinitis medicamentosa (rebound eller kemisk induceret rhinitis).
- Deltagere, som har haft en astmaeksacerbation med hospitalsindlæggelse inden for 4 uger før screening.
- Deltagere, som har gennemgået intranasal og/eller sinussurgery (f.eks. polypektomi, ballonudvidelse eller indsættelse af næsestent) inden for 6 måneder før Visit 1.
- Deltagere, hvor NP-operation efter undersøgerens vurdering er kontraindiceret.
- Kendt HIV-infektion.
- Kendt, aktuel parasitinfestation inden for 6 måneder før Visit 1.
- Deltagere, som aktuelt modtager, eller har modtaget inden for 3 måneder (eller 5 halveringstider — hvad end der er længst) før første mepolizumab-dosis, kemoterapi, strålebehandling eller eksperimentelle lægemidler/terapi.
- Deltagere med kendt overfølsomhed over for nogen af studiemedikamenterne eller deres komponenter, eller med en tidligere medikament- eller anden allergi, som efter undersøgerens eller GSKs medicinske monitor ville kontraindicere deltagelse. Aspirin-sensitive deltagere accepteres.
- Tidligere allergisk reaktion mod anti-IL-5 eller anden monoklonal antistofterapi.
- Deltagere på venteliste til NP-operation ved screening.
- Deltagere, der tidligere har deltaget i studier med mepolizumab, reslizumab, dupilumab eller benralizumab.
- Brug af systemiske kortikosteroider (inkl. orale kortikosteroider) eller kortikosteroid næsespray (intranasal kortikosteroid accepteres) inden for 4 uger før screening, eller planlagt brug af sådanne medikamenter under den dobbeltblinde periode.
- Ændringer i INCS-dosis inden for 1 måned før screening.
- Behandling med biologiske eller immunsuppressive behandlinger (andet end omalizumab) inden for 5 terminale halveringstider før Visit 1.
- Omalizumab-behandling i de 130 dage før Visit 1.



Studienavn: SYNAPSE

NCT nummer:
NCT03085797

- Påbegyndelse af leukotrienantagonist-behandling mindre end 30 dage før Visit 1.
- Allergenimmunterapi inden for de sidste 3 måneder.
- Gravide eller ammende kvinder eller kvinder, der planlægger at blive gravide under forsøget.
- Deltagere, som aktuelt ryger eller har røget i de sidste 6 måneder.
- Enhver deltager, som vurderes usandsynlig til at overleve forsøgets varighed eller har hastigt fremadskridende sygdom eller umiddelbar livstruende sygdom (f.eks. kræft). Derudover bør deltagere med andre tilstande (f.eks. neurologisk sygdom), der sandsynligvis påvirker respirationsfunktionen, ikke inkluderes.
- Kendte, forud eksisterende, klinisk signifikante endokrine, autoimmune, kardiovaskulære, metabolske, neurologiske, renale, gastrointestinale, hepatiske, hæmatologiske eller andre systemafvigelser, der ikke er kontrolleret med standardbehandling.
- Immunokomprimerede (andet end som følge af kortikosteroidbehandling).
- Aktuell malign sygdom eller tidligere kræftsygdom i remission i mindre end 12 måneder før screening. Deltagere med vellykket behandling af basalcellekarcinom, pladecellekarcinom i huden eller cervikal carcinoma in situ uden tegn på recidiv kan deltage.
- Aktiv lever- eller galdevejssygdom (undtagen Gilbert's syndrom, asymptomatiske galdesten eller anden stabil kronisk leversygdom efter undersøgerens vurdering).
- Korrigeret QT-interval (QTc) >450 ms eller QTc >480 ms hos deltagere med grenblok ved Visit 1.
- Kendt eller formodet alkohol- eller stofmisbrug inden for 2 år før screening (Visit 1), som efter undersøgerens vurdering vil forhindre deltagelsen i studieprocedurerne.
- En undersøger, sub-undersøger, studiekoordinator, ansat hos en deltagende undersøger eller studiedeltagende sted, eller nærtstående familiemedlem til førnævnte, som er involveret i dette studie.



Studienavn: SYNAPSE

**NCT nummer:
NCT03085797**

- Efter undersøgerens vurdering: enhver deltager, som ikke kan læse og/eller ikke er i stand til at udfylde et spørgeskema.

Intervention	206 personer blev randomiseret til at modtage mepolizumab 100mg hver 4 uge
---------------------	--

Komparator(er)	201 personer blev randomiseret til at modtage placebo hver 4 uge
-----------------------	--

Opfølgningstid	52 uger
-----------------------	---------

Primære, sekundære og eksplorative endepunkter

Primære endepunkter:

- Ændring fra baseline i total endoskopisk NP-score ved uge 52.
- Ændring fra baseline i gennemsnitlig VAS-score for nasal obstruktion i de 4 uger op til uge 52.

Sekundære endepunkter:

- Tid til første næseoperation op til uge 52.
- Ændring fra baseline i gennemsnitlig samlet VAS-symptomscore i de 4 uger op til uge 52.
- Ændring fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52.
- Andel deltagere, som får brug for systemiske steroider for næsepolypper op til uge 52.
- Ændring fra baseline i gennemsnitlig sammensat VAS-score (kombinerer VAS for nasal obstruktion, nasalt udflåd, slim i halsen og lugttab) i de 4 uger op til uge 52.
- Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel VAS-score for lugttab i de 4 uger op til uge 52.

Andre endepunkter:

- Procentdel deltagere klassificeret som responderer i henhold til et fald på ≥ 1 point fra baseline i NP-score ved uge 52.
- Ændring fra baseline i UPSIT ved uge 52.
- Procentdel deltagere klassificeret som responderer ved uge 52 i henhold til et fald på $\geq 8,9$ point fra baseline i SNOT-22 total score.
- Hyppighed af næseoperationer op til uge 52.



Studienavn: SYNAPSE

NCT nummer:
NCT03085797

- Antal behandlinger med systemisk steroidbehandling op til uge 52.

Sikkerhed:

- Hyppighed af bivirkninger (AEs)/alvorlige bivirkninger (SAEs), inkl. systemiske og injektionsstedsreaktioner rapporteret i løbet af behandlingsperioden.
- Vitalparametre (puls, systolisk og diastolisk blodtryk) i løbet af behandlingsperioden.
- Hæmatologiske og klinisk-kemiske parametre i løbet af behandlingsperioden.
- Endepunkter afledt af 12-aflednings-ECG.
- Tilstedeværelse af anti-mepolizumab antistoffer.

Endpoints included in this application:

NPS (nasal polyp score)

Nasal obstruktion (vurderet ved VAS)

Næseflåd (vurderet ved VAS)

Nedsat lugtesans (vurderet ved VAS)

SNOT-22

Tid til første CRSwNP-operation eller brug af sygdomsmodulerende medicin.

Hyppighed af bivirkninger (AEs)/alvorlige bivirkninger (SAEs), inkl. systemiske og injektionsstedsreaktioner rapporteret i løbet af behandlingsperioden.

Analysemetode

Hvert ko-primært endepunkt vil blive analyseret ved hjælp af en ordinal logistisk regressionsmodel (proportional odds-model) med de angivne kovariater. Behandlingseffekten af mepolizumab sammenlignet med placebo vil blive angivet som et odds ratio med tilhørende 95% konfidensinterval og p-værdi.

Undergruppeanalyser N/A

Andre relevante oplysninger N/A



Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

Tabel 15: Resultater i ANCHOR-1

Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)											
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i den samlede endoskopiske NP-score ved uge 52	Depemokimab	143	-0,6 (0,14)	-0,7	(-1,1; -0,3)	<0,001	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[4]
	Placebo	128	0,2 (0,15)								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore ved brug af verbal respons	Depemokimab	143	-0,76 (0,079)	-0,23	(-0,46; 0,00)	0,047	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[4]
	Placebo	128	-0,53 (0,083)								



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)										
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi	Referencer
skala (VRS) fra uge 49 til 52.	Depemok imab	143	−0,71 (0,084)	−0,22	(−0,46; 0,02)	0,074	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model [4]
	Placebo	128	−0,49 (0,087)							
Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for rhinoré (løbenæse) ved brug af VRS, baseline og fra uge 49 til uge 52.	Depemok imab	143	−0,48 (0,069)	−0,19	(−0,39; 0,00)	0,055	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model [4]
	Placebo	128	−0,29							



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
lugttab ved brug af VRS målt ved baseline og fra uge 49 til uge 52			(0,072)								
Ændring fra baseline i Lund Mackay (LMK) computert omografi (CT) score ved uge 52	Depemok imab	143	-2,8 (0,45)	-2,0	(-3,3; -0,8)	0,002	N/A	N/A	N/A	ANCOVA-model	[4]
	Placebo	128	-0,8 (0,46)								
Ændring fra baseline i Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-22	Depemok imab	143	-13,3 (2,96)	-6,8	(-15,2; 1,6)	0,113	N/A	N/A	N/A	ANCOVA-model	[4]
	Placebo	128	-6,5 (3,08)								



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
totalscore ved uge 52											
Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS) fra uge 21 til og med uge 24	Depemokimab	143	-0,74 (0,071)	-0,17	(-0,37; 0,03)	0,094	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[4]
	Placebo	128	-0,57 (0,074)								
Ændring fra baseline i samlet endoskopisk NP-score ved uge 26	Depemokimab	143	-0,6 (0,13)	-0,8	(-1,1; -0,4)	0,001	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[4]
	Placebo	128	0,1 (0,13)								
Tid til første	Depemokimab	143	15,0%	N/A	N/A	N/A	0,735	(0,495; 1,092)	0,128		[4]



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)										
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi	Referencer
næseoperation (faktisk eller registrering på venteliste) eller sygdomsmodulerende medicin for kronisk rhinosinuitis med næsepolyp (CRSwNP) op til uge 52	Placebo	128	21,9%							Kaplan-Meier metode og Cox proportional hazards model for hazard ratio
Resultaterne er pooled fra ANCHOR-1										



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
og ANCHOR-2											
Tid til første næseoperation (faktisk) eller sygdomsmodulerende medicin for CRSwNP op til uge 52	Depemokimab	143	12,2 %	N/A	N/A	N/A	0,713	(0,453; 1,124)	0,146	Kaplan-Meier metode og Cox proportional hazards model for hazard ratio	[4]
	Placebo	128	16,7 %								
Procentdel af deltagere, der kræver mindst 1 behandling med systemiske kortikoster	Depemokimab	143	26%	N/A	N/A	N/A	0,58	(0,40; 0,86)	0,006	Logistisk regressionsmodel for odds ratio og forskel i procentpoint beregnet med binomialfordeling	[4]
	Placebo	128	36%								



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)										
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi	Referencer
oider eller sygdomsm odulerende medicin for CRSwNP eller næseoperation (faktisk) i løbet af uge 52 behandling sperioden (Resultater ne er pooled fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2)										
Ændring fra baseline i	Depemok imab	143	−0,75 (0,182)	−0,75	(−1,26; −0,25)	0,004	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analysis blandt [4]



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)										
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi	
Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52 (Resultaterne er pooled fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2)	Placebo	128	0,00 (0,182)							deltagere med ACQ-5 >0,75 ved baseline
Ændring fra baseline i gennemsnitlig samlet symptom (VAS) score fra uge 49 til uge 52	Depemokimab	143	-2,56 (0,251)	-0,95	(-1,66; -0,23)	0,010	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model [4]
	Placebo	128	-1,61 (0,260)							



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)											
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Opnåelse af et fald på én point eller mere fra baseline i NP-score ved uge 52	Depemokimab	143	44 % responderende	20 procentpoint	N/A	N/A	2,68	(1,56; 4,61)	< 0,001	Generaliseret lineær mixed model	[4]
	Placebo	128	24 % responderende								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel symptom (VRS) score for ansigtssmerter fra uge 49 til uge 52	Depemokimab	143	-0,51 (0,099)	-0,24 procentpoint	(-0,52; 0,04)	0,058	N/A	N/A	N/A	Repeated measures	[4]
	Placebo	128	-0,27 (0,103)								
Ændring fra baseline i	Depemokimab	143	-0,54 (0,084)	-0,22	(-0,46; 0,02)	N/A	N/A	N/A	N/A	Repeated measures	[4]



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)											
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
gennemsnitlig individuel symptom (VRS) score for slim i halsen fra uge 49 til uge 52	Placebo	128	-0.32 (0,087)								
Opnåelse af et fald på mere end 8,9 point fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52	Depemok imab	143	58 %	N/A	N/A	N/A	1,13	(0,67; 1,89)	N/A	Lineær mixed model	[4]
	Placebo	128	54 %								
Opnåelse af et fald på 28 point eller mere fra baseline	Depemok imab	143	35%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Lineær mixed model	[4]
	Placebo	128	32%								



Resultater af ANCHOR-1 (NCT nummer: 05274750)										
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi	Referencer
i SNOT-22 total score ved uge 52										

Tabel 16: Resultater i ANCHOR-2

Resultater af ANCHOR-2 (NCT nummer: 05281523)										
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi	Referencer
Ændring fra baseline i den samlede endoskopiske NP-score ved uge 52	Depemokimab	129	−0,5 (0,14)	−0,6	(−1,0; −0,2)	0,004	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model [5]
	Placebo	128	0,1 (0,15)							



Resultater af ANCHOR-2 (NCT nummer: 05281523)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore ved brug af verbal respons skala (VRS) fra uge 49 til 52	Depemok imab	129	−0,77 (0,076)	−0,25	(−0,46; −0,03)	0,025	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analyse	[5]
	Placebo	128	−0,53 (0,078)								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscorer for rhinoré (løbenæse) ved brug af VRS, baseline og	Depemok imab	129	−0,72 (0,080)	−0,18	(−0,40; 0,05)	0,125	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analyse	[5]
	Placebo	128	−0,54 (0,082)								



Resultater af ANCHOR-2 (NCT nummer: 05281523)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
fra uge 49 til uge 52.											
Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptom score for lugttab ved brug af VRS målt ved baseline og fra uge 49 til uge 52	Depemok imab	129	−0,56 (0,066)	−0,26	(−0,45; −0,07)	0,007	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analyse	[5]
	Placebo	128	−0,30 (0,068)								
Ændring fra baseline i Lund Mackay (LMK) computertomografi	Depemok imab	129	−3,5 (0,42)	−3,2	(−4,4; −2,0)	<0,001	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analyse	[5]
	Placebo	128	−0,3 (0,44)								



Resultater af ANCHOR-2 (NCT nummer: 05281523)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
(CT) score ved uge 52											
Ændring fra baseline i Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-22 totalscore ved uge 52	Depemok imab	129	-15,9 (2,83)	-9,9	(-17,9; -2,0)	0,015	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analyse	[5]
	Placebo	128	-6,0 (2,87)								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS) fra uge 21 til og med uge 24	Depemok imab	129	-0,78 (0,068)	-0,24	(-0,43; -0,04)	0,016	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analyse	[5]
	Placebo	128	-0,54 (0,069)								



Resultater af ANCHOR-2 (NCT nummer: 05281523)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i samlet endoskopisk NP-score ved uge 26	Depemok imab	129	-0,5 (0,12)	-0,3	(-0,7; 0,0)	0,066	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analyse	[5]
	Placebo	128	-0,1 (0,12)								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig samlet symptom (VAS) score fra uge 49 til uge 52	Depemok imab	129	-2,31 (0.240)	-0,76	(-1,44; -0,09)	0,028	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures	[5]
	Placebo	128	1,54 (0.245)								
Opnåelse af et fald på én point eller mere fra baseline i NP-score ved uge 52	Depemok imab	129	41%	N/A	N/A	N/A	2,07	(1,19; 3,59)	0,010	Generalised Linear Mixed Model	[5]
	Placebo	128	24%								



Resultater af ANCHOR-2 (NCT nummer: 05281523)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel symptom (VRS) score for ansigtssmerter fra uge 49 til uge 52	Depemok imab	129	-0,43 (0,090)	-0,09	(-0,34; 0,17)	N/A	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures	[5]
	Placebo	128	-0,35 (0,092)								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel symptom (VRS) score for slim i halsen fra uge 49 til uge 52	Depemok imab	129	-0,45 (0,078)	-0,11	(-0,33; 0,11)	N/A	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures	[5]
	Placebo	128	-0,34 (0,080)								



Resultater af ANCHOR-2 (NCT nummer: 05281523)											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (SE)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Opnåelse af et fald på mere end 8,9 point fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52	Depemok imab	129	67%	N/A	N/A	N/A	2,62	(1,53; 4,48)	0,001	Lineær mixed model	[5]
	Placebo	128	46%								
Opnåelse af et fald på 28 point eller mere fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52	Depemok imab	31%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Lineær mixed model	[5]
	Placebo	19%	N/A								



Tabel 17: Resultater i SYNAPSE

Resultater af SYNAPSE (NCT nummer: 03085797)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i total endoskopisk NP-score ved uge 52.	Mepolizumab	206	−1,00 (−0,9; 1,90)	−0,73	(−1,11; −0,34)	<0,0001	N/A	N/A	N/A	Wilcoxon rank-sum test	[6]
	Placebo	201	0,00 (−0,1; 1,46)								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig VAS-score for nasal obstruktion i de 4 uger op til uge 52.	Mepolizumab	206	−4,41 (−4,2; 3,42)	−3,14	(−4,09; −2,18)	<0,0001	N/A	N/A	N/A	Wilcoxon rank-sum test	[6]
	Placebo	201	−0,82 (−2,5; 3,15)								



Resultater af SYNAPSE (NCT nummer: 03085797)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Tid til første næseoperation op til uge 52	Mepolizumab	206	9%	N/A	N/A	N/A	0,43	(0,25; 0,76)	0,0032	Cox proportional hazards model	[6]
	Placebo	201	23%								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig samlet VAS-symptom score i de 4 uger op til uge 52.	Mepolizumab	206	−4,48 (−4,3; 3,43)	−3,18	(−4,10; −2,26)	0,0032	N/A	N/A	N/A	Wilcoxon rank-sum test	[6]
	Placebo	201	−0,90 (−2,5; 3,08)								
Ændring fra baseline i SNOT-22 total	Mepolizumab	206	−30,00 (−29,4; 24,67)	−16,49	(−23,57; −9,42)	0,0032	N/A	N/A	N/A	Wilcoxon rank-sum test	[6]
	Placebo	201	−14,00 (−15,7; 23,93)								



Resultater af SYNAPSE (NCT nummer: 03085797)											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
score ved uge 52.											
Andel deltagere , som får brug for systemiske steroider for næsepolyper op til uge 52.	Mepolizumab	206	25%	N/A	N/A	N/A	0,58	(0,36; 0,92)	0,020	Logistic regression model	[6]
	Placebo	201	37%								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig sammensat VAS-score (kombinerer VAS	Mepolizumab	206	−3,96 (−3,8; 3,19)	−2,68	(−3,44; −1,91)	0,020	N/A	N/A	N/A	Wilcoxon rank-sum test	[6]
	Placebo	201	−0,89 (−2,2; 2,82)								



Resultater af SYNAPSE (NCT nummer: 03085797)											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
for nasal obstrukti on, nasal udflåd, slim i halsen og lugttab) i de 4 uger op til uge 52.											
Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel VAS-score for lugttab i de 4 uger op til uge 52.	Mepolizum ab	206	−0,53 (−2,8; 3,61)	−0,37	(−0,65; − 0,08)	0,020	N/A	N/A	N/A	Wilcoxon rank-sum test	[6]
	Placebo	201	0,00 (−1,4; 2,65)								



Resultater af SYNAPSE (NCT nummer: 03085797)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Procentdel af deltagere klassificeret som respondere i henhold til et fald på ≥ 1 point fra baseline i NP-score ved uge 52.	Mepolizumab	206	50%	22 procentpoint	N/A	N/A	2,74	(1,80; 4,18)	0,0001	Wilcoxon rank-sum test	[6]
	Placebo	201	28%								
Ændring fra baseline i UPSIT ved uge 52.	Mepolizumab	54	1,7 (10,8)	0,40	(-1,49; 2,28)	0,30	N/A	N/A	N/A	Den justerede difference i medianer blev beregnet ved kvantilregression med kovariater for behandlingsgruppe, geografisk region, baseline-score og log-transformeret baseline blod-eosinofiltal.	[6]
	Placebo	54	0,4 (8,6)								



Resultater af SYNAPSE (NCT nummer: 03085797)											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Procentdel af deltagere klassificeret som respondere ved uge 52 i henhold til et fald på $\geq 8,9$ point fra baseline i SNOT-22 total score	Mepolizumab	206	73%	19 procentpoint	N/A	N/A	2,44	(1,60;3,73)	0,0001	logistisk regression	[6]
	Placebo	201	54%								
Hyppighed af næseoperationer op til uge 52.	Mepolizumab	206	9%	14 procentpoint	N/A	N/A	0,43	(0,25; 0,76)	0,0032	Wilcoxon rank-sum test og Cox proportional hazards-model	[6]
	Placebo	201	23%								



Resultater af SYNAPSE (NCT nummer: 03085797)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Antal behandlinger med systemisk steroidbehandling op til uge 52.	Mepolizumab	206	25%	12 procentpoint	N/A	N/A	0,58	(0,36; 0,92)	0,020	Wilcoxon rank-sum test	[6]
	Placebo	201	37%								

Appendix C. Subgruppeanalyse

Nedenstående præsenteres en subgruppeanalyse fra den integrerede analyse af pooled data fra ANCHOR-1 og ANCHOR-2. Da tidligere næseoperation og en baseline BEC ≥ 300 celler/ μL ikke var inklusionskrav i ANCHOR-studierne, men begge kriterier er nødvendige for ordinering af biologisk behandling i dansk klinisk praksis, er der udført en post hoc-analyse for at afspejle denne patientpopulation. Analysen omfatter alle deltagere fra de samlede ANCHOR-data, som opfyldte følgende kriterier: mindst én tidligere næseoperation før baseline, screening eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μL , samt samtidig stabil behandling med intranasal kortikosteroid (INCS). Resultaterne fra denne subgruppeanalyse præsenteres nedenfor.



Tabel 18: Subgruppe - Baselinekarakteristik af personer med mindst én tidligere næseoperation før baseline, screening eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μ L, samt samtidig stabil behandling med intranasal kortikosteroid (INCS)

	ANCHOR-1		ANCHOR-2		SYNAPSE	
	Placebo (n=58)	Depemokimab (n=67)	Placebo (n=49)	Depemokimab (n=64)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
Alder, år	53,5 (26;77)	53,3 (20;93)	49,1 (27;70)	51,8 (25;81)	48,9 (12,5)	48,6 (13,6)
Køn, mand	37 (64%)	45 (67%)	31 (63%)	44 (69%)	125 (62%)	139 (67%)
Race						
Hvid	45 (79%)	55 (85%)	43 (88%)	52 (81%)	187 (93%)	192 (93,2%)
Alle andre racer*	12 (21%)	10 (15%)	6 (12%)	12 (19%)	14 (7%)	14 (6,8%)
Region						
Europa	22 (38%)	28 (42%)	38 (78%)	44 (69%)	183 (91%)	190 (92%)
Resten af verden	36 (62%)	40 (58%)	11 (22%)	20 (31%)	17 (9%)	16 (8%)
BMI, kg/m² mean	27,51 (4,689)	27,54 (5,182)	25,69 (4,929)	26,64 (4,680)	28,2 (5,5)	28,2 (5,3)
Median varighed af	16,36 (0,33;46)	16,67 (1,17;55)	11,8 (1,50;47)	14,9 (4;38)	10,0 (5,3;16,0)	9,0 (5,0; 15,3)



	ANCHOR-1		ANCHOR-2		SYNAPSE	
	Placebo (n=58)	Depemokimab (n=67)	Placebo (n=49)	Depemokimab (n=64)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
nasal polypose, år						
Antal tidlige operation for CRSwNP						
1	31 (53%)	36 (54%)	24 (49%)	30 (47%)	201 (100%)	206 (100%)
2	10 (17%)	15 (22%)	13 (27%)	15 (23%)	120 (60%)	98 (48%)
≥3	17 (30%)	16 (24%)	12 (24%)	19 (30%)	73 (36%)	51 (25%)
Tid fra sidste operation for CRSwNP (år)						
Median	N/A	-	N/A	-	N/A	3.8 (1.9-6.2)
SCS brug ved baseline, n (%)						
Nej	0	0	0	0	110 (55%)	100 (49%)
Ja	58 (100%)	67 (100%)	49 (100%)	64 (100%)	91 (45%)	106 (51%)
Baseline eosinofile celler, mean μ /L* (SD)	554 (0,6373)	449 (0,5978)	447 (0,5269)	509 (0,5270)	400 (0,91)	390 (0,88)



	ANCHOR-1		ANCHOR-2			SYNAPSE
	Placebo (n=58)	Depemokimab (n=67)	Placebo (n=49)	Depemokimab (n=64)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
Deltagere med astma	45 (78%)	49 (73%)	30 (61%)	46 (72%)	149 (74%)	140 (68%)
Deltagere med aspirin-exacerberet respiratorisk sygdom	10 (17%)	19 (28%)	14 (29%)	16 (25%)	63 (31%)	45 (22%)
Total endoskopisk nasal polyp score af 0-8, mean (SD)	6,1 (1,19)	6,0 (1,36)	5,8 (1,31%)	6,0 (1,15)	5,6 (1,4)	5,4 (1,2)
Nasal obstruktion verbal response scale af 0-3 (SD)	2,56 (0,488)	2,53 (0,472)	2,50 (0,427)	2,64 (0,421)	N/A	N/A
Nasal obstruktion VAS scale af 0-10, mean (SD)	N/A	N/A	N/A	N/A	9.0 (0.8)	8.9 (0.8)



	ANCHOR-1		ANCHOR-2		SYNAPSE	
	Placebo (n=58)	Depemokimab (n=67)	Placebo (n=49)	Depemokimab (n=64)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
Verbal respons scale symptom scores 0-3(SD)	2,86 (0,297)	2,82 (0,369)	2,78 (0,454)	2,92 (0,250)	N/A	N/A
Overall symptom VAS score mean (SD)	N/A	N/A	N/A	N/A	9.1 (0.7)	9.0 (0.8)
Rhinorrhoea VRS, (SD)	2,17 (0,673)	2,08 (0,666)	2,23 (0,703)	2,30 (0,705)	N/A	N/A
Tab af lugtesans, VRS (SD)	2,86 (0,297)	2,82 (0,369)	2,78 (0,454)	2,92 (0,250)	N/A	N/A
Tab af lugtesans, VAS (SD)	N/A	N/A	N/A	N/A	9.7 (0.6)	9.6 (0.8)
Lund-Mackay CT score 0-24 (SD)	19,8 (3,51)	19,1 (4,07)	19,3 (3,29)	20,0 (3,26)	N/A	N/A
Baseline SNOT-22 total score, mean (SD)	59,4 (22,11)	59,7 (20,72)	58,1 (17,02)	60,3 (22,07)	64,4 (19,0)	63,7 (17,6)



Tabel 19: Effekteresultater fra subgruppeanalyse af pooled data fra ANCHOR-1 og 2

Resultater af ANCHOR-1 & 2 (NCT-nummer: 05274750 og 05281523)											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i den samlede endoskopiske NP-score ved uge 52	Depemokimab	131	-0,8 (1,84)	-0,7	(-1,2; -0,3)	<0,001	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[9]
	Placebo	107	0,0 (1,47)								
Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore ved brug	Depemokimab	131	-0,92 (0,994)	-0,36	(-0,60; -0,12)	0,004	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[9]
	Placebo	107	-0,51 (0,896)								



Resultater af ANCHOR-1 & 2 (NCT-nummer: 05274750 og 05281523)											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
af verbal respons skala (VRS) fra uge 49 til 52.											
Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscorer for rhinoré (løbenæse) ved brug af VRS, baseline og fra uge 49 til uge 52.	Depemokimab	131	-0,84 (1,036)	-0,30	(-0,54; -0,05)	0,018	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[9]
	Placebo	107	-0,54 (0,936)								
Ændring fra baseline i	Depemokimab	131	-0,56 (0,829)	-0,35	(-0,53; -0,16)	<0,001	N/A	N/A	N/A	Repeated measures model	[9]



Resultater af ANCHOR-1 & 2 (NCT-nummer: 05274750 og 05281523)											
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
gennemsnitlig symptomscore for lugttab ved brug af VRS målt ved baseline og fra uge 49 til uge 52	Placebo	107	-0,18 (0,534)								
Ændring fra baseline i Lund Mackay (LMK) computertomografi (CT) score ved uge 52	Depemokimab	131	-4,0 (5,21)	-3,6	(-4,9; -2,4)	<0,001	N/A	N/a	N/A	ANCOVA-model	[9]
	Placebo	107	-0,3 (4,17)								
Ændring fra baseline i	Depemokimab	131	-17,8 (31,15)	-10,6	(-18,7; -2,5)	0,011	N/A	N/A	N/A	ANCOVA-model	[9]



Resultater af ANCHOR-1 & 2 (NCT-nummer: 05274750 og 05281523)											
				Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-22 totalscore ved uge 52	Placebo	107	-5,8 (35,12)								
Tid til første næseoperation eller sygdomsmodulerende medicin for kronisk rhinosinuitis med næsepolyp per (CRSwNP) op til uge 52	Depemokimab	131	9,3% (5,4%; 15,7%)	N/A	N/A	N/A	0,637	(0,304; 1,332)	0,231	Kaplan-Meier metode og Cox proportional hazards model for hazard ratio	[9]
	Placebo	107	13,7% (8,3%; 22,0%)								



Resultater af ANCHOR-1 & 2 (NCT-nummer: 05274750 og 05281523)											
Effektmål	Studiearm	N	Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
			Resultat (CI)	Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Tid til første næseoperation (faktisk) for CRSwNP op til uge 52	Depemokimab	131	7,0% (3,7%; 13,1%)	44%	(-33%; 77%)	N/A	0,558	(0,234; 1,333)	0,190	Kaplan-Meier metode og Cox proportional hazards model for hazard ratio	[9]
	Placebo	107	11,0% (6,2%; 19,0%)								
Procentdel af deltagere, der kræver mindst 1 behandling med systemiske kortikosteroider for CRSwNP i løbet af uge 52 behandlingssperioden	Depemokimab	131	26%	N/A	N/A	N/A	0,85	(0,47; 1,54)	0,587	Logistisk regressionsmodel for odds ratio og forskel i procentpoint beregnet med binomialfordeling	[9]
	Placebo	107	28%								



Resultater af ANCHOR-1 & 2 (NCT-nummer: 05274750 og 05281523)

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) score ved uge 52	Depemokimab	131	-0,89 (0,209)	-0,74	(-1,36; -0,12)	0,021	N/A	N/A	N/A	Mixed-model repeated measures analysis blandt deltagere med ACQ-5 >0,75 ved baseline	[9]
	Placebo	107	-0,15 (0,231)								



Appendix D. Komparativ analyse af effekt

D.1 Modelvurdering

ITC-analyserne blev udført ved hjælp af meta-regression baseret på individuelle patientdata (IPD) inden for en Bayesiansk ramme, med anvendelse af en én-trins tilgang. Denne tilgang blev valgt, fordi den muliggør samtidig modellering af alle studier, tager højde for klyngedannelse af deltagere inden for studierne og tillader informationsdeling på tværs af forsøg. For hvert endepunkt blev der tilpasset modeller med både fixed-effekter (FE) og random-effekter (RE) specifikationer. Basisanalysen antog faste behandlingseffekter, mens random-effects modeller blev anvendt som følsomhedsanalyser for at vurdere restheterogenitet.

Vurderingstrin omfattede:

- Konvergensdiagnostik:
 - Vurderet ved hjælp af $\hat{R}$ -statistik ($<1,01$ indikerer konvergens).
 - Fire parallelle kæder med 2000 iterationer hver (1000 warm-up), hvilket gav 4000 post-warm-up træk.
- Modeltilpasning:
 - Vurderet ved at sammenligne forudsagte vs. observerede udfald (middelværdi-forskelle for kontinuerlige endepunkter, sandsynligheder for binære endepunkter).
 - Formelle sammenligninger ved hjælp af Leave-One-Out Information Criterion (LOOIC) og Deviance Information Criterion (DIC); lavere værdier indikerer bedre tilpasning.
- Følsomhedsanalyser:
 - Random-effektmodeller inkluderede en svagt informativ prior for mellem-studie heterogenitet (τ).



- Størrelsen af τ blev sammenlignet med behandlingseffektestimater for at vurdere betydning.
- Det begrænsede antal studier i netværket reducerede informationsværdien af RE-modeller, hvilket blev noteret i vurderingen.

For tid-til-hændelse-endepunkter blev proportional hazards (PH)-antagelsen testet ved hjælp af Log-kumulative hazardplots, Schoenfeld-residualer (global test og grafisk vurdering) og Cox-modeller med tidsafhængige kovariater. Hvis PH-antagelsen var opfyldt, blev modeller tilpasset under PH; ellers blev fleksible kubiske M-spline-modeller overvejet.

D.2 Modelvalg

Fixed-effektmodellen blev valgt som basis for alle primære og sekundære analyser, fordi:

- Sammenligninger af DIC og LOOIC viste, at FE-modeller gav bedre eller sammenlignelig tilpasning i forhold til RE-modeller.
- Estimeret mellem-studie heterogenitet (τ) var ubetydelig, og I^2 -værdier var tæt på 0 %, hvilket indikerer minimal heterogenitet.
- Det lille antal studier i netværket begrænsede pålideligheden af RE-modeller.

Random-effektmodeller blev bevaret som følsomhedsanalyser for at bekræfte robustheden af resultaterne.

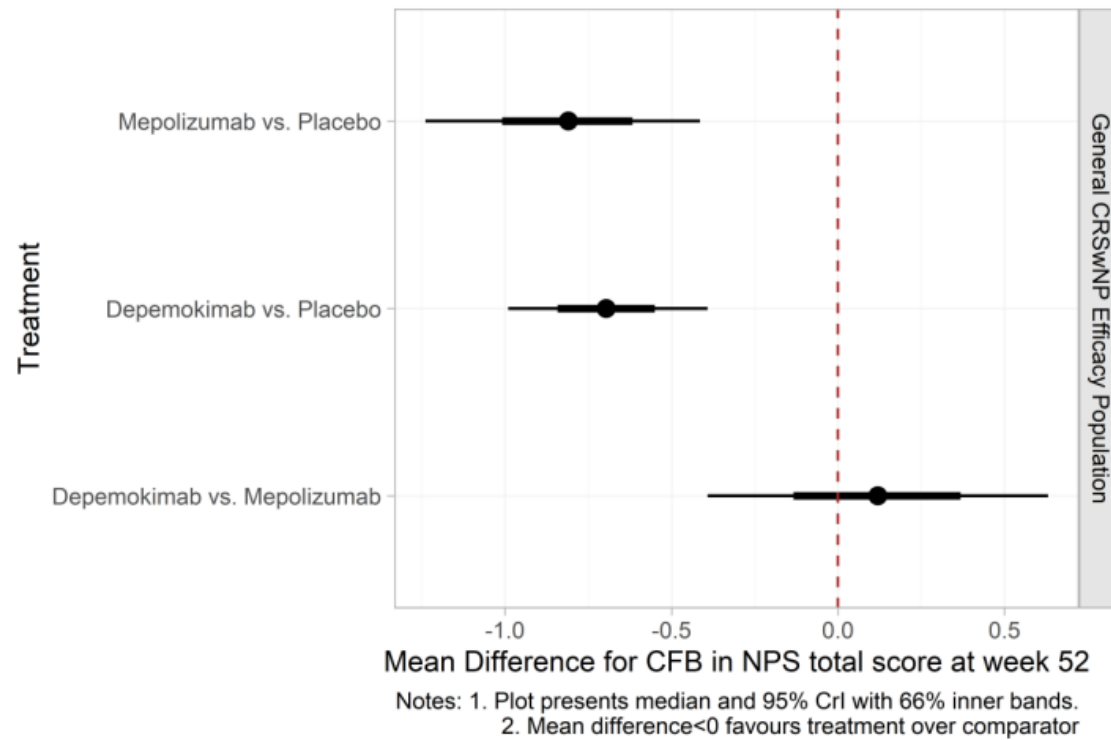
For sikkerhedsresultater analyseret via Bayesiansk NMA og Bucher ITC blev både FE- og RE-modeller blev undersøgt. FE-modellen blev anvendt som basis, når $I^2 = 0$ % for behandlingskontraster, selv hvis RE-modellen havde en lidt bedre DIC.

Endelige outputs omfattede populationsgennemsnitlige marginale og betingede behandlingseffekter for alle endepunkter. Resultater præsenteret som medianer af den posterior fordeling med 95 % troværdighedsintervaller (CrI).

D. 3 Fixed-effekt resultater



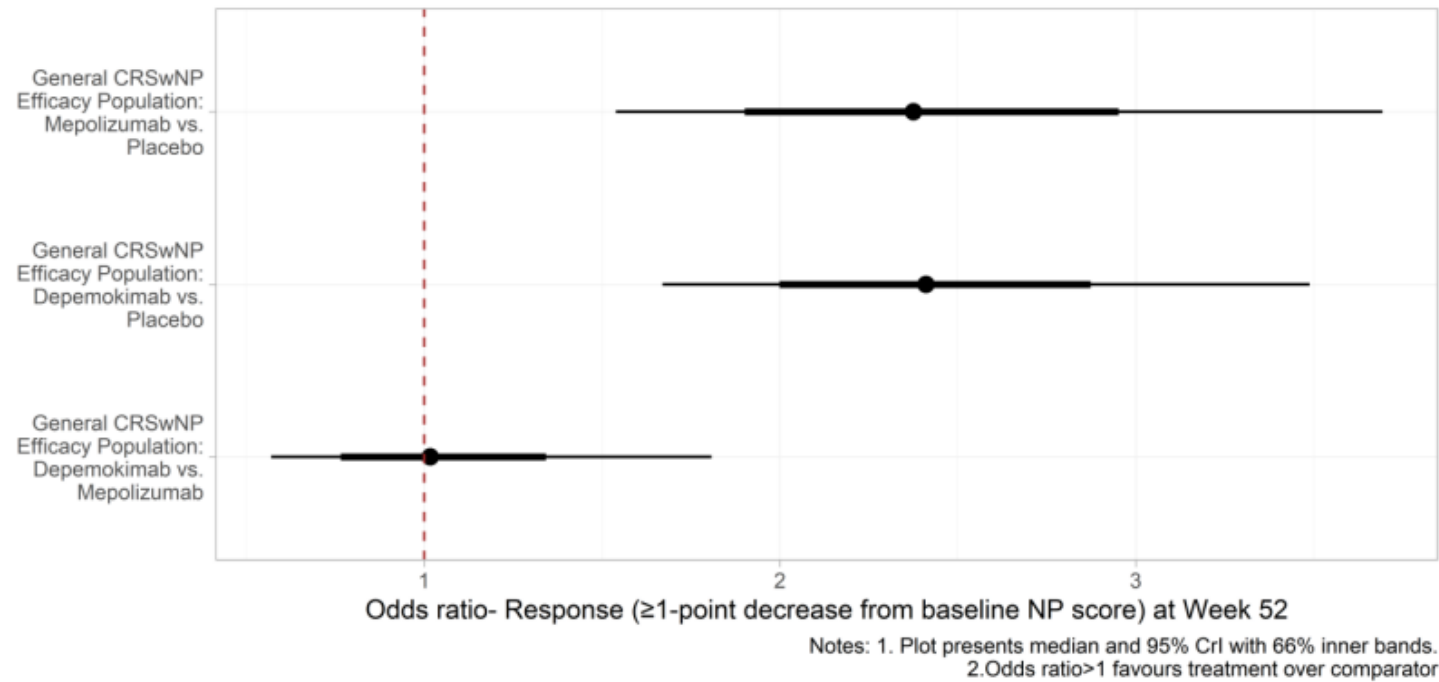
Figur 1: Gennemsnitlige populationsforskelle i ændring fra baseline (CFB) i total endoskopisk NPS ved uge 52 i den samlede CRSwNP-populationen (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).



Abbreviations: CFB = change from baseline; CrI = credible interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NPS = nasal polyps score.



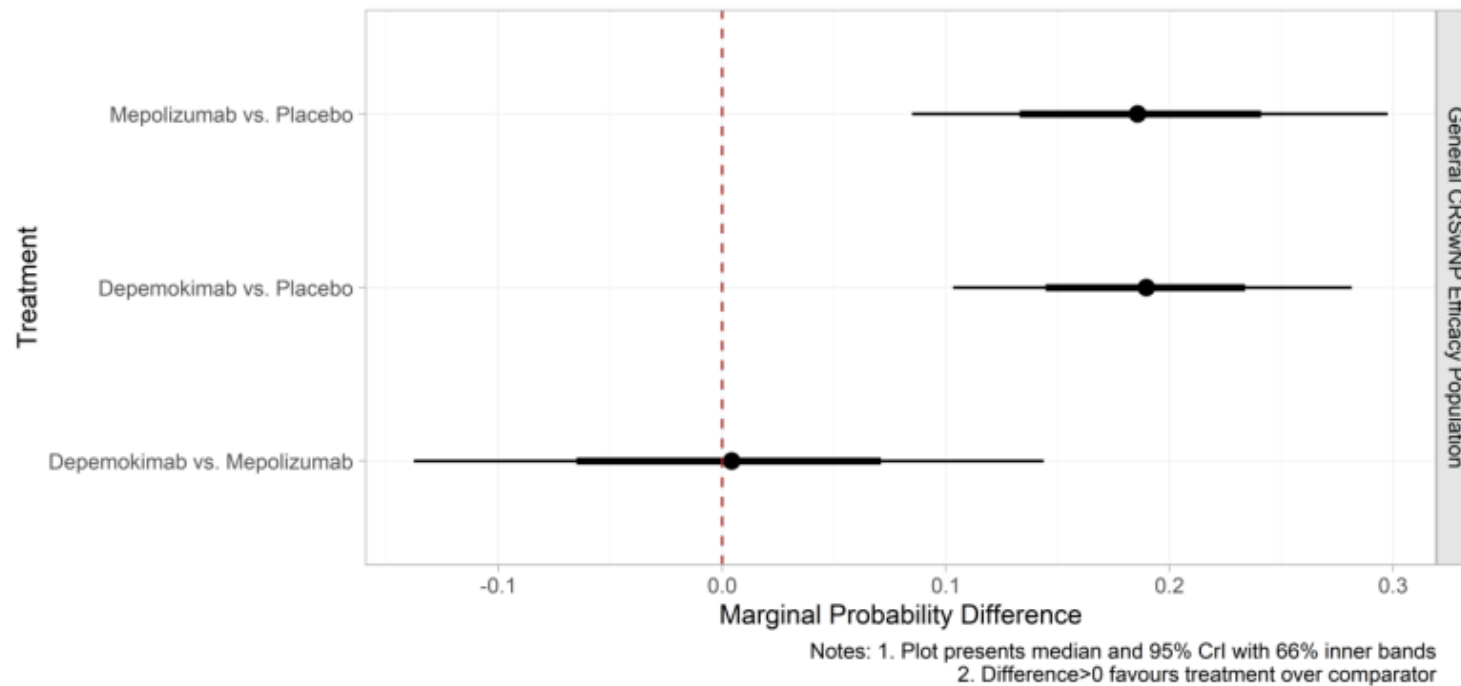
Figur 2: Populationsgennemsnitlige marginale odds ratio for at opnå >1-punkts fald fra baseline i NP-score ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population, (faste effekter med kovariatjustering).



Abbreviations: CrI = credible interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NP = nasal polyp



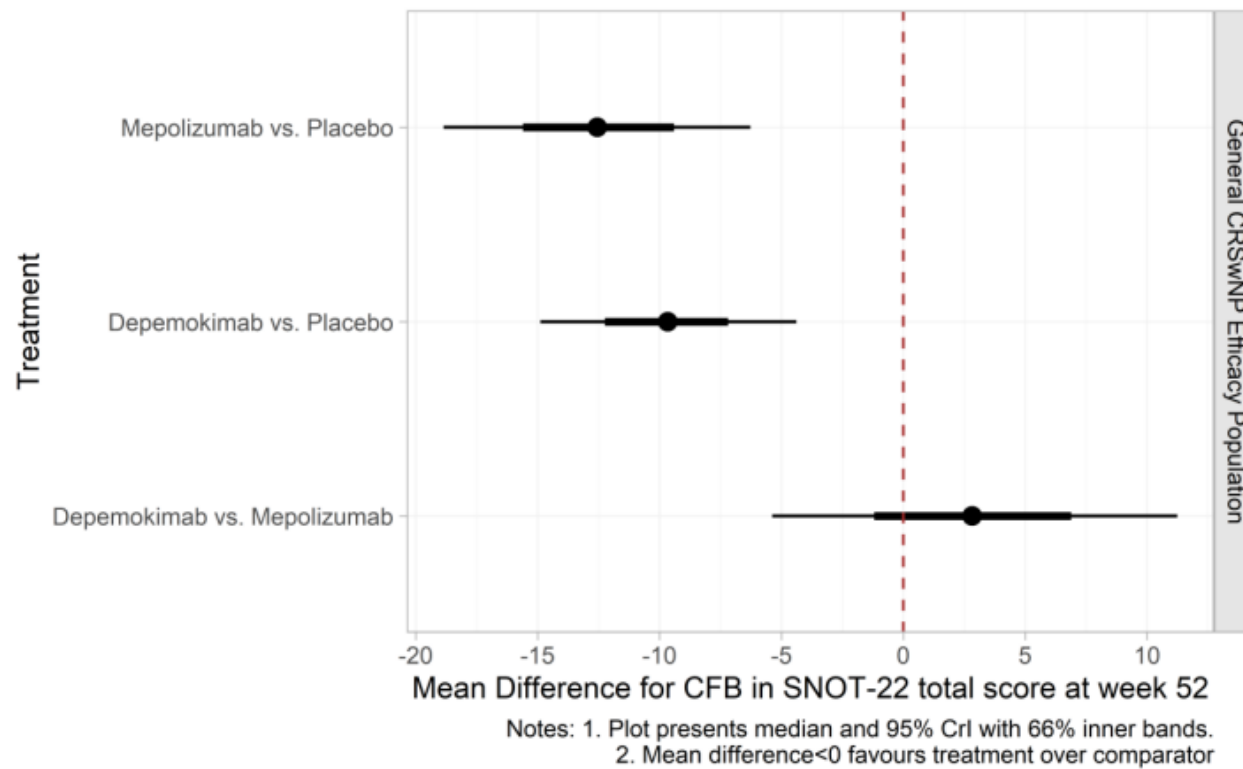
Figur 3: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i sandsynlighed for at opnå et ≥ 1 -punkts fald fra baseline i NP-score ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).



Abbreviations: CrI = credible interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NP = nasal polyp

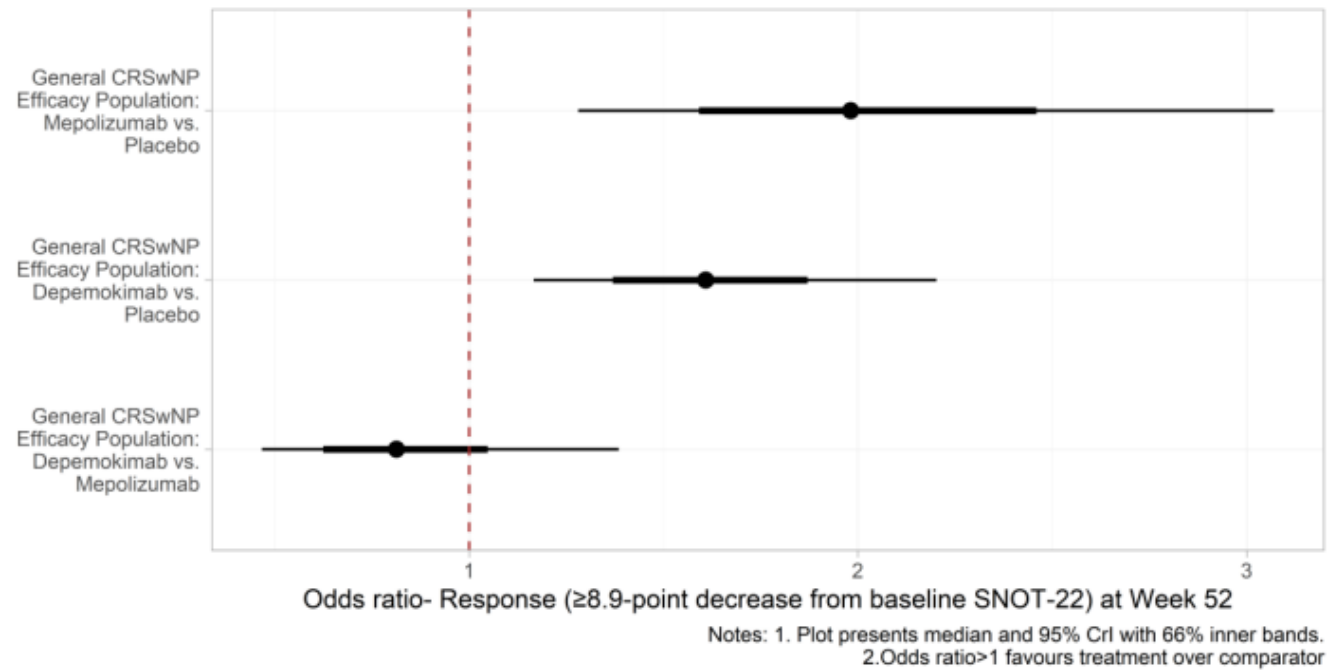


Figur 4: Populationsgennemsnitlige marginale middelværdiforskelle i ændring fra baseline (CFB) i SNOT-22 totalscore ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).



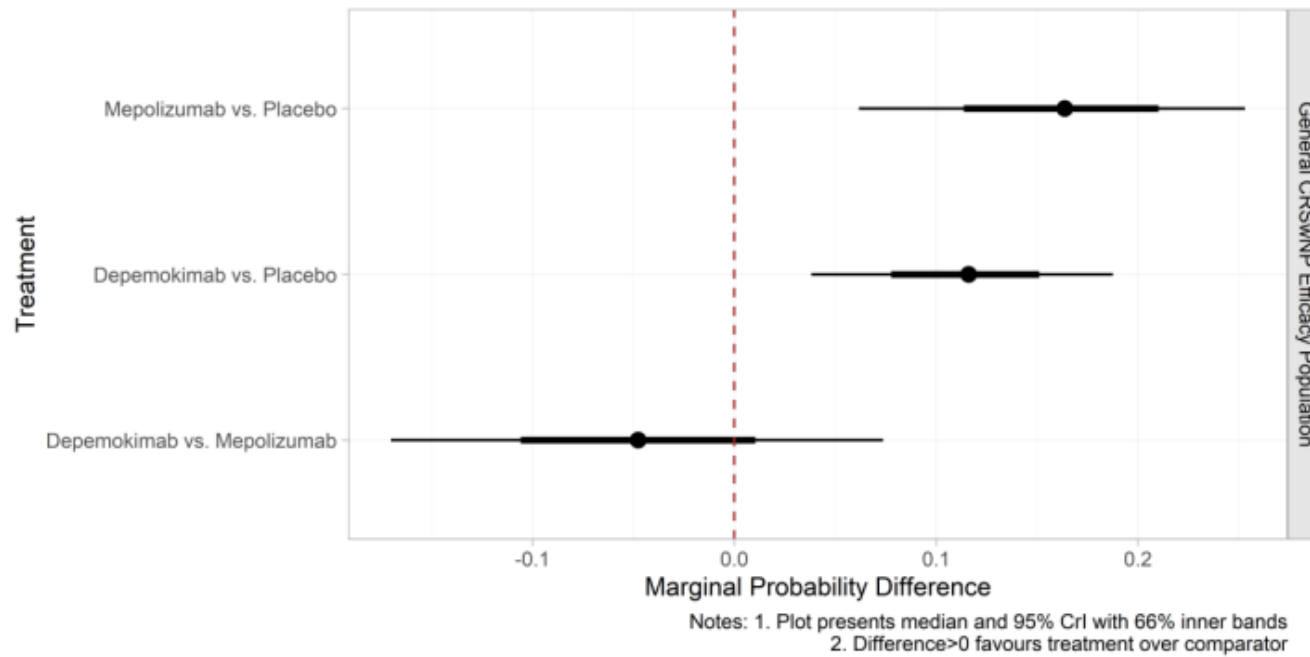


Figur 5: Populationsgennemsnitlige marginale odds ratio for at opnå et $\geq 8,9$ -punkts fald fra baseline i SNOT-22 totalscore ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).





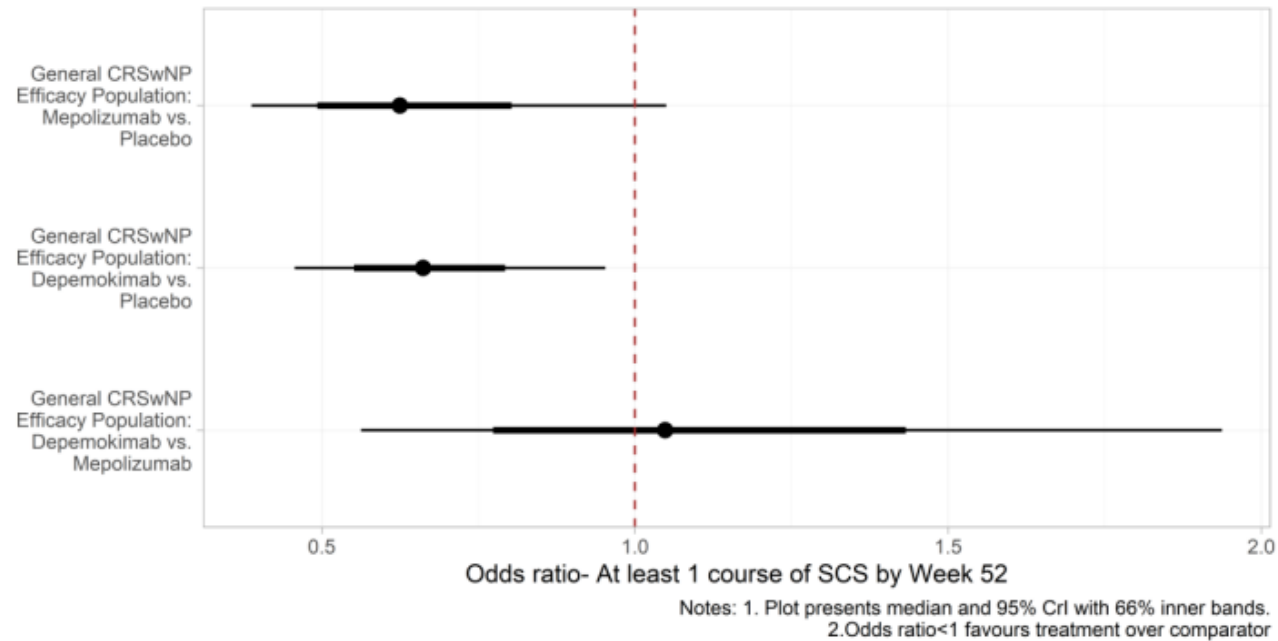
Figur 6: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i sandsynlighed for at opnå et $\geq 8,9$ -punkts fald fra baseline i SNOT-22 totalscore ved uge 52 i den samlede CRSwNP-population (primær analyse, faste effekter med kovariatjustering).



Abbreviations: CrI = credible interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test (22-item).



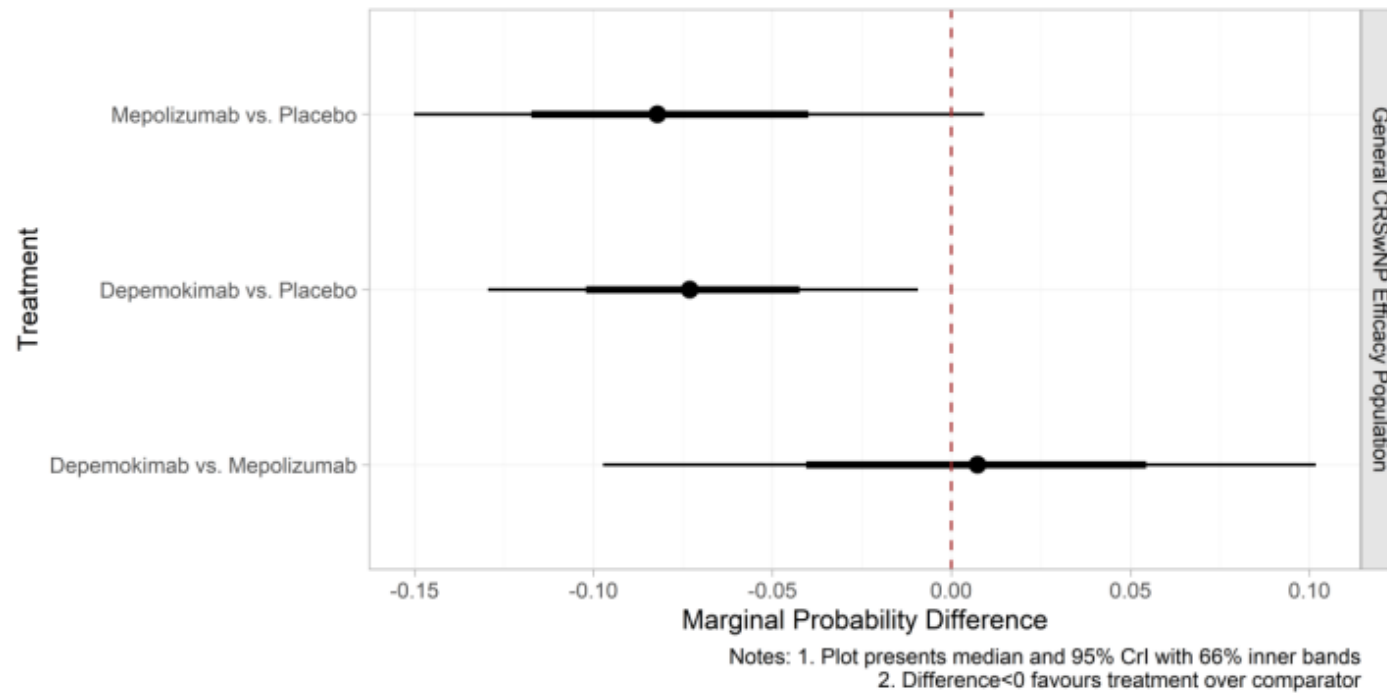
Figur 7: Populationsgennemsnitlige marginale odds ratio for at have brug for mindst én behandling med systemiske kortikosteroider (SCS) for CRSwNP inden uge 52 i den samlede CRSwNP-population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).



Abbreviations: CrI = credible interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SCS = systemic corticosteroids.

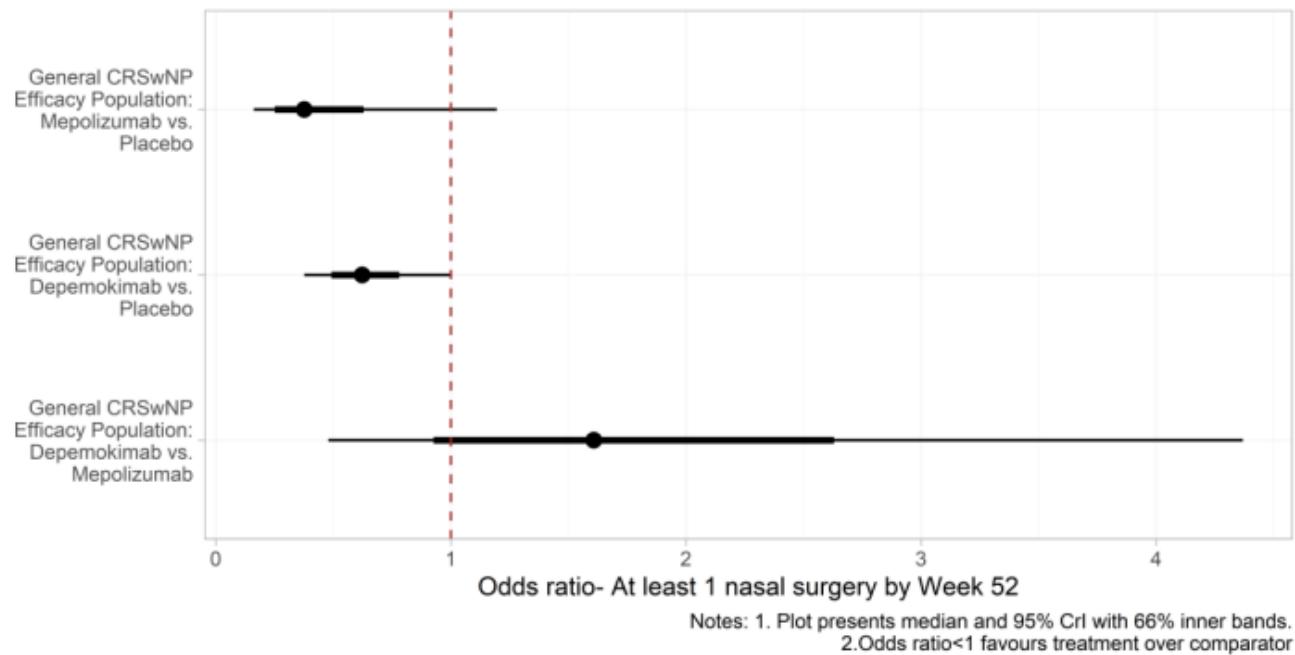


Figur 8: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i sandsynlighed for at få brug for mindst én behandling med systemiske kortikosteroider (SCS) for CRSwNP inden uge 52 i den samlede CRSwNP-population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).





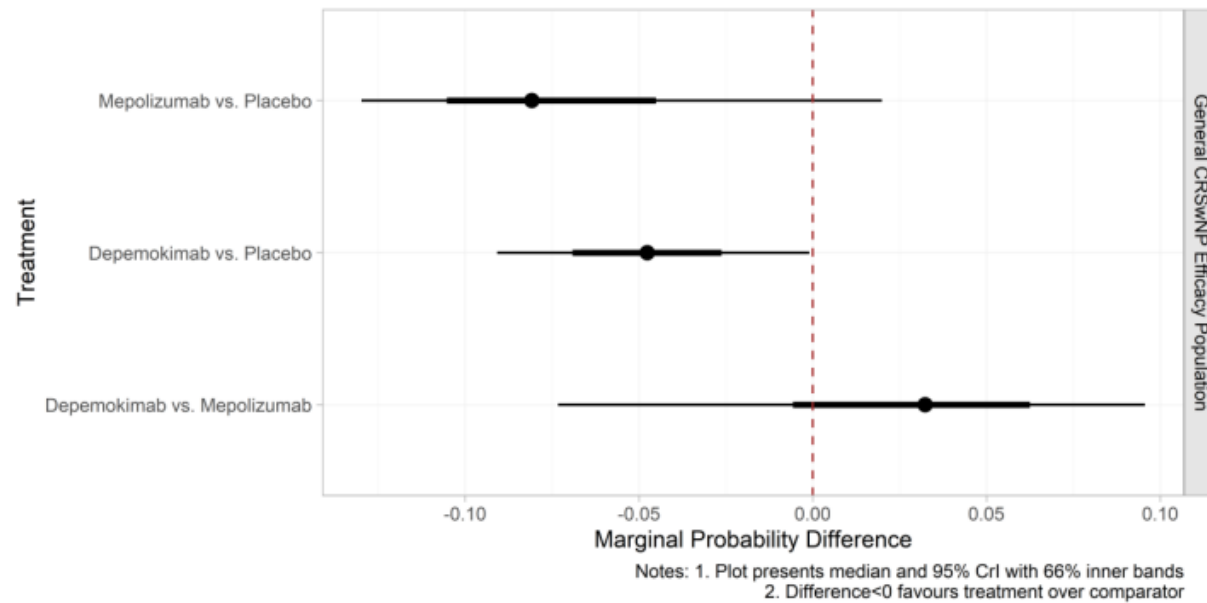
Figur 9: Populationsgennemsnitlige marginale odds ratios for at kræve mindst én næseoperation for CRSwNP inden uge 52 i den samlede CRSwNP-population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).



Abbreviations: CrI = credible interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps.



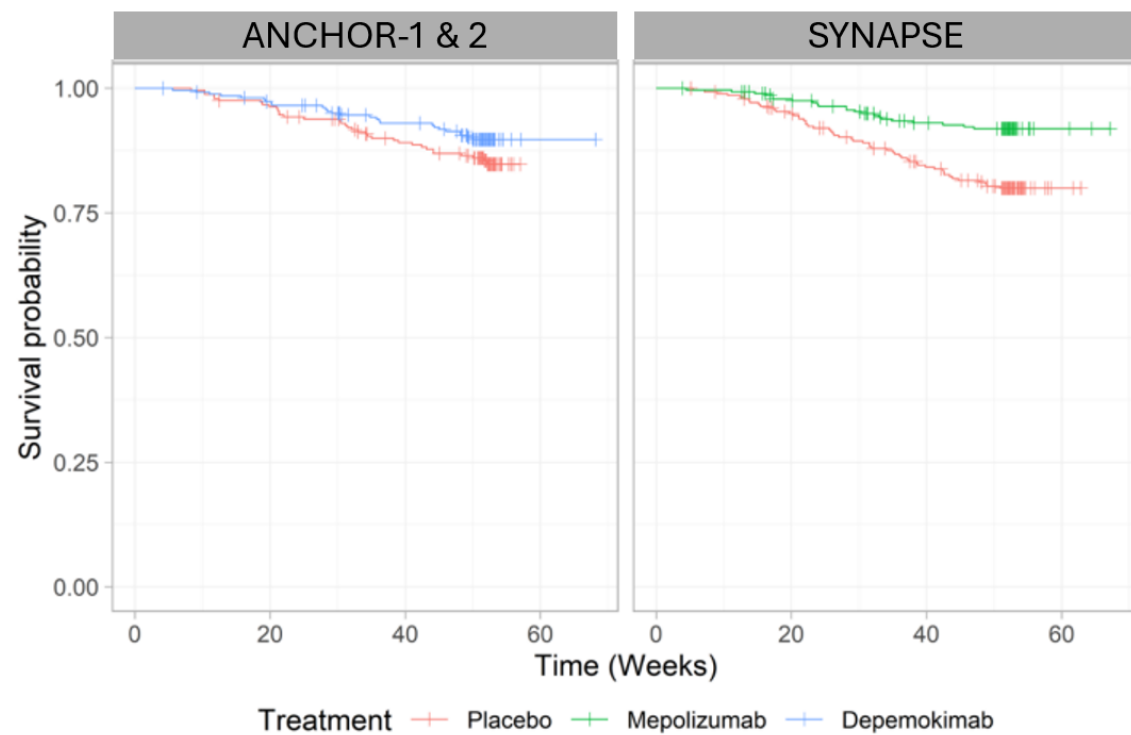
Figur 10: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i sandsynlighed for at kræve mindst én næseoperation for CRSwNP inden uge 52 i den samlede CRSwNP-population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).



Abbreviations: CrI = credible interval; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

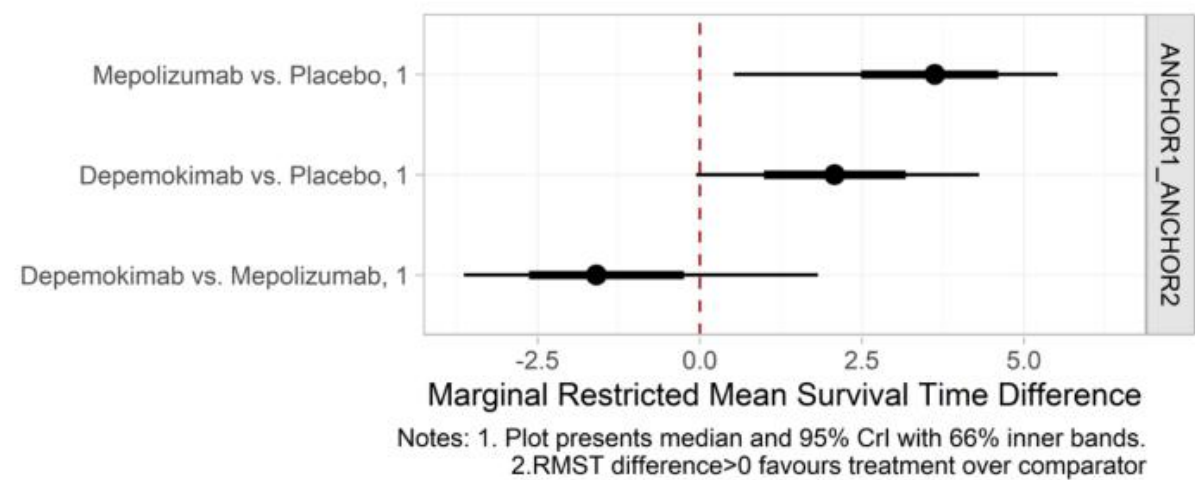


Figur 11: Observerede Kaplan–Meier-kurver for tid til første næseoperation for CRSwNP inden uge 52 — den samlede CRSwNP-population





Figur 12: Populationsgennemsnitlige marginale forskelle i den gennemsnitlige overlevelsestid (RMST) til første næseoperation inden uge 52 i den samlede population (sekundær analyse, faste effekter med kovariatjustering).



Abbreviations: CrI = credible interval; RMST = restricted mean survival time

D. 4 Baselinekarakteristika

Tabel 20: Gennemsnitlige kovariatværdier observeret i den generelle CRSwNP-population på tværs af ANCHOR-studierne anvendt i regressionsanalysen

Kovariat	Værdi*
Baseline eosinofil <150 (andel)	0,145



Baseline eosinofil ≥ 150 - < 300 (andel)	0,267
Baseline astma (andel)	0,556
Baseline AERD (andel)	0,165
Alder, gennemsnit	51,929
Baseline Endoskopisk NPS, gennemsnit	5,916
Baseline SNOT-22, gennemsnit	58,674
Antal tidligere operationer=1 (andel)	0,336
Antal tidligere operationer ≥ 2 (andel)	0,297
SCS-brug ved baseline (andel)	0,688
Race = hvid (andel)	0,735
Region = Asien (andel)	0,226

Forkortelser: AERD = aspirin-forværrende respiratorisk sygdom; ENPS = endoskopisk næsepolyp-score; SCS = systemisk kortikosteroid; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test (22-item). *Disse gennemsnitsværdier er for patienter inkluderet i regressionsanalysen efter fjernelse af patienter med manglende kovariater.



Tabel 21: Baselinekarakteristika, Gennemsnitlige kovariatværdier hos patienter med ≥ 1 operation før baseline, screeningen eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μ L, og som modtog stabil behandling med INCS ANCHOR-1 & 2 (N=238), SYNAPSE (N=326)

Kovariat	Værdi*
Baseline astma (%)	0,721
Baseline AERD (%)	0,253
Alder, gennemsnit (år)	51,96
Baseline Endoskopisk NPS	5,93
Baseline SNOT-22	59,16
SCS-brug ved baseline (%)	0,603
Race = hvid (%)	0,825
Region = Asien (%)	0,14

Tabel 22: Baselinekarakteristika, Gennemsnitlige kovariatværdier hos patienter med ≥ 1 tidligere operation, ANCHOR-1 & 2 (N=333), SYNAPSE (N=407)

Kovariat	Værdi*
Baseline eosinofil <150 (%)	0,161



Baseline eosinofil ≥ 150 - < 300 (%)	0,23
Baseline astma (%)	0,627
Baseline AERD (%)	0,208
Alder, gennemsnit (år)	52,059
Baseline Endoskopisk NPS	5,904
Baseline SNOT-22	59,388
Antal tidligere operationer=1 (%)	0,531
Antal tidligere operationer ≥ 2 (%)	0,469
SCS-brug ved baseline (%)	0,587
Race = hvid (%)	0,783
Region = Asien (%)	0,183

Forkortelser: AERD = aspirin-forværende respiratorisk sygdom; ENPS = endoskopisk næsepolypp-score; SCS = systemisk kortikosteroid; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test (22-item). *Disse gennemsnitsværdier er for patienter inkluderet i regressionsanalysen efter fjernelse af patienter med manglende kovariater.

Tabel 23: Baselinekarakteristika, Gennemsnitlige kovariatværdier hos patienter med baseline astma, ANCHOR-1 & 2 (N=292), SYNAPSE (N=289).

Kovariat	Værdi*
----------	--------



Baseline eosinofil <150 (%)	0,081
Baseline eosinofil ≥150 - <300 (%)	0,212
Baseline astma (%)	1
Baseline AERD (%)	0,258
Alder, gennemsnit (år)	52
Baseline Endoskopisk NPS	5,958
Baseline SNOT-22	58,247
Antal tidligere operationer=1 (%)	0,357
Antal tidligere operationer ≥2 (%)	0,357
SCS-brug ved baseline (%)	0,682
Race = hvid (%)	0,753
Region = Asien (%)	0,216

Forkortelser: AERD = aspirin-forværende respiratorisk sygdom; ENPS = endoskopisk næsepolypp-score; SCS = systemisk kortikosteroid; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test (22-item). *Disse gennemsnitsværdier er for patienter inkluderet i regressionsanalysen efter fjernelse af patienter med manglende kovariater.



Tabel 24: Baselinekarakteristika, Gennemsnitlige kovariatværdier hos patienter med baseline blod eosinofil tælling på mindst 300 celler/ μ L, ANCHOR-1 & 2 (N=316), SYNAPSE (N=278)

Kovariat	Værdi*
Baseline eosinofil <150 (%)	0
Baseline eosinofil $\geq$ 150 - <300 (%)	0
Baseline astma (%)	0,669
Baseline AERD (%)	0,211
Alder, gennemsnit (år)	51,261
Baseline Endoskopisk NPS	5,983
Baseline SNOT-22	59,599
Antal tidligere operationer=1 (%)	0,341
Antal tidligere operationer $\geq$ 2 (%)	0,314
SCS-brug ved baseline (%)	0,699
Race = hvid (%)	0,742
Region = Asien (%)	0,214



Forkortelser: AERD = aspirin-forværende respiratorisk sygdom; ENPS = endoskopisk næsepolyp-score; SCS = systemisk kortikosteroid; SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test (22-item). *Disse gennemsnitsværdier er for patienter inkluderet i regressionsanalysen efter fjernelse af patienter med manglende kovariater.

Tabel 25: Komparativ analyse af studier, der sammenligner depemokimab med mepolizumab til patienter med CRSwNP, ANCHOR-1 & 2 (N=528), SYNAPSE (N=407)

Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i endoskopisk nasal polyp score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 0,12	-0,39; 0,63	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), faste behandlingseffekter som basis; lineær regressionsmodel for kontinuert outcome; modeller justeret for effektmodifikatorer; population-gennemsnitlige marginale og betingede effekter beregnet; modelvalg baseret på DIC (fast valgt)	N/A
Opnåelse af et fald på ≥ 1 -point i NP-score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0	-0,14; 0,14	N/A	OR: 1,02	0,57; 1,81	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), faste behandlingseffekter; logistisk regressionsmodel for	N/A



Endepunkt	Absolut forskel i effekt				Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
								binært outcome; justering for effektmodifikatorer; manglende data behandlet som non-respondere; modelvalg via DIC (fast valgt).	
Ændring fra baseline i SNOT-22 total Score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 2,83	-5,38; 11,24	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), lineær regressionsmodel; justering for effektmodifikatorer; modelvalg via DIC (fast valgt).	N/A
Opnåelse af et fald på ≥8,9 point i SNOT-22 samlet score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: -0,05	-0,17; 0,07	N/A	OR: 0,81	0,47; 1,38	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer; modelvalg via DIC (fast valgt).	N/A



Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Krav om mindst 1 kur med systemisk kortikosteroid (SCS) for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,01	-0,1; 0,1	N/A	OR: 1,05	0,56; 1,94	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; justering for effektmodifikatorer; håndtering af interkurrente hændelser med "treatment policy"-strategi; modelvalg via DIC.	N/A
Krav om mindst 1 næseoperation for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,03	-0,07; 0,1	N/A	OR: 1,61	0,48; 4,37	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; pooling af studier pga. få hændelser; justering for effektmodifikatorer; modelvalg via DIC (fast valgt).	N/A
Tid til første næseoperation for CRSwNP op til uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	RMST: -1,59	-3,64; 1,82	N/A	HR: 2,49	0,69; 12,52	N/A	ML-NMR for time-to-event (Bayesiansk); proportional hazards-antagelsen testet og accepteret; modelvalg via LOOIC; output	N/A



Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
								inkluderer RMST (restricted mean survival time) og forskelle; pooling af studier pga. få hændelser.	
AE	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	N/A	N/A	N/A	Bayesian NMA OR: 0,81 Bucher ITC OR: 0,81	0,45;1,47 0,45;1,46	N/A	Bayesiansk netværks-meta-analyse (NMA) og Bucher ITC på summariske data; fixed-effect modeller valgt ($I^2 = 0\%$).	N/A
Alvorlige AE	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	N/A	N/A	N/A	Bayesian NMA OR: 0,98 Bucher ITC OR: 0,98	0,32;2,92 0,33;2,92	N/A	Bayesiansk NMA og Bucher ITC; pooling af data for at håndtere nul-hændelser; fixed-effect modeller rapporteret; random-effects kun som følsomhedsanalyse.	N/A



Tabel 26: Subgruppeanalyse - patienter med ≥ 1 operation før baseline, screening eller baseline BEC ≥ 300 celler/ μL , og som modtog stabil behandling med INCS ANCHOR-1 & 2 (N=238), SYNAPSE (N=326)

Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i endoskopisk nasal polyp score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 0,24	-0,35; 0,82	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), faste behandlingseffekter som basis; lineær regressionsmodel for kontinuert outcome; modeller justeret for effektmodifikatorer (med tilpasning for subpopulationens karakteristika); marginale og betingede effekter beregnet.	N/A
Opnåelse af et fald på ≥ 1 -point i NP-score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: -0,06	-0,22; 0,11	N/A	OR: 0,77	0,40; 1,54	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel for binært outcome; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer;	N/A



Endepunkt	Absolut forskel i effekt				Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
								modelvalg via DIC (fast valgt).	
Ændring fra baseline i SNOT-22 total Score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 4,49	-4,43; 13,39	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), lineær regressionsmodel; justering for effektmodifikatorer; marginale og betingede effekter beregnet.	N/A
Opnåelse af et fald på $\geq 8,9$ point i SNOT-22 samlet score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: -0,05	-0,19; 0,09	N/A	OR: 0,8	0,4; 1,54	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer.	N/A
Krav om mindst 1 kur med systemisk kortikosteroid (SCS) for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 0,08	-0,04; 0,21	N/A	OR: 1,67	0,78; 3,67	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; håndtering af interkurrente hændelser med "treatment policy"-	N/A



Endepunkt	Absolut forskel i effekt				Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
								strategi; justering for effektmodifikatorer.	
Krav om mindst 1 næseoperation for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,02	-0,05; 0,08	N/A	OR: 1,5	0,5; 4,79	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; pooling af studier pga. få hændelser; justering for effektmodifikatorer.	N/A
Tid til første næseoperation for CRSwNP op til uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	RMST: -0,49	-2,7; 2,22	N/A	HR: 0,94	0,35; 2,61	N/A	ML-NMR for time-to-event (Bayesiansk); proportional hazards-antagelsen testet og accepteret; modelvalg via LOOIC; output inkluderer RMST (restricted mean survival time) og forskelle; pooling af studier pga. få hændelser.	N/A



Tabel 27: Subgruppeanalyse – patienter med ≥ 1 tidligere operation, ANCHOR-1 & 2 (N=333), SYNAPSE (N=407)

Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i endoskopisk nasal polyp score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 0,3	-0,21; 0,8	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), faste behandlingseffekter som basis; lineær regressionsmodel for kontinuert outcome; modeller justeret for effektmodifikatorer (med tilpasning for subpopulationens karakteristika); marginale og betingede effekter beregnet.	N/A
Opnåelse af et fald på ≥ 1 -point i NP-score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: -0,04	-0,17; 0,11	N/A	OR: 0,86	0,49; 1,55	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel for binært outcome; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer; modelvalg via DIC (fast valgt).	N/A



Endepunkt	Absolut forskel i effekt				Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i SNOT-22 total Score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 5,59	-2,72; 14,09	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), lineær regressionsmodel; justering for effektmodifikatorer; marginale og betingede effekter beregnet.	N/A
Opnåelse af et fald på ≥8,9 point i SNOT-22 samlet score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: -0,13	-0,26; -0,02	N/A	OR: 0,55	(0,32; 0,93)	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer.	N/A
Krav om mindst 1 kur med systemisk kortikosteroid (SCS) for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,03	-0,07; 0,13	N/A	OR: 1,16	0,64; 2,14	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; håndtering af interkurrente hændelser med "treatment policy"-strategi; justering for effektmodifikatorer.	N/A



Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Krav om mindst 1 næseoperation for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,03	-0,02; 0,1	N/A	OR: 1,75	0,75; 4,19	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; pooling af studier pga. få hændelser; justering for effektmodifikatorer.	N/A
Tid til første næseoperation for CRSwNP op til uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	RMST: -1,62	-4,93; 0,67	N/A	HR: 1,16	0,78; 3,46	N/A	ML-NMR for time-to-event (Bayesiansk); proportional hazards-antagelsen testet og accepteret; modelvalg via LOOIC; output inkluderer RMST (restricted mean survival time) og forskelle; pooling af studier pga. få hændelser.	N/A



Tabel 28: Subgruppeanalyse – patienter med baseline astma, ANCHOR-1 & 2 (N=292), SYNAPSE (N=289)

Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i endoskopisk nasal polyp score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 0,07	-0,49; 0,62	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), faste behandlingseffekter som basis; lineær regressionsmodel for kontinuert outcome; modeller justeret for effektmodifikatorer (med tilpasning for subpopulationens karakteristika); marginale og betingede effekter beregnet.	N/A
Opnåelse af et fald på ≥ 1 -point i NP-score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: -0,01	-0,15; 0,14	N/A	OR: 0,98	0,54; 1,78	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel for binært outcome; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer; modelvalg via DIC (fast valgt).	N/A



Endepunkt	Absolut forskel i effekt				Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i SNOT-22 total Score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: -4,33	-12,88; 4,36	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), lineær regressionsmodel; justering for effektmodifikatorer; marginale og betingede effekter beregnet.	N/A
Opnåelse af et fald på $\geq 8,9$ point i SNOT-22 samlet score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,03	-0,1; 0,15	N/A	OR: 1,14	0,62; 2,04	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer.	N/A
Krav om mindst 1 kur med systemisk kortikosteroid (SCS) for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,02	-0,09; 0,13	N/A	OR: 1,1	0,57; 2,08	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; håndtering af interkurrente hændelser med "treatment policy"-strategi; justering for effektmodifikatorer.	N/A



Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Krav om mindst 1 næseoperation for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: -0,05	-0,15; 0,02	N/A	OR: 0,42	0,12; 1,33	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; pooling af studier pga. få hændelser; justering for effektmodifikatorer.	N/A
Tid til første næseoperation for CRSwNP op til uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	RMST: 1,88	-1,08; 6,37	N/A	HR: 0,55	0,19; 1,47	N/A	ML-NMR for time-to-event (Bayesiansk); proportional hazards-antagelsen testet og accepteret; modelvalg via LOOIC; output inkluderer RMST (restricted mean survival time) og forskelle; pooling af studier pga. få hændelser.	N/A



Tabel 29: Subgruppeanalyse – patienter med baseline blod eosinofil tælling på mindst 300 celler/ μ L, ANCHOR-1 & 2 (N=316), SYNAPSE (N=278)

Endepunkt	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i endoskopisk nasal polyp score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: -0,2	-0,78; 0,36	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), faste behandlingseffekter som basis; lineær regressionsmodel for kontinuert outcome; modeller justeret for effektmodifikatorer (med tilpasning for subpopulationens karakteristika); marginale og betingede effekter beregnet.	N/A
Opnåelse af et fald på ≥ 1 -point i NP-score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,05	-0,1; 0,2	N/A	OR: 1,24	0,67; 2,29	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel for binært outcome; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer; modelvalg via DIC (fast valgt).	N/A



Endepunkt	Absolut forskel i effekt				Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Ændring fra baseline i SNOT-22 total Score ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	MD: 1,2	-7,33; 10,2	N/A	N/A	N/A	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), lineær regressionsmodel; justering for effektmodifikatorer; marginale og betingede effekter beregnet.	N/A
Opnåelse af et fald på ≥8,9 point i SNOT-22 samlet score fra baseline ved uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: -0,02	-0,15; 0,1	N/A	OR: 0,91	0,5; 1,61	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; manglende data behandlet som non-respondere; justering for effektmodifikatorer.	N/A
Krav om mindst 1 kur med systemisk kortikosteroid (SCS) for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,03	-0,08; 0,14	N/A	OR: 1,24	0,63; 2,43	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; håndtering af interkurrente hændelser med "treatment policy"-strategi; justering for effektmodifikatorer.	N/A



Endepunkt	Absolut forskel i effekt				Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Resultat anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Krav om mindst 1 næseoperation for CRSwNP inden uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	PD: 0,02	-0,08; 0,08	N/A	OR: 1,39	0,37; 4,14	N/A	Én-trins IPD ML-NMR (Bayesiansk), logistisk regressionsmodel; pooling af studier pga. få hændelser; justering for effektmodifikatorer.	N/A
Tid til første næseoperation for CRSwNP op til uge 52	ANCHOR-1 & 2, SYNAPSE	RMST: -0,83	-3,44; 1,95	N/A	HR: 1,38	0,54; 3,66	N/A	ML-NMR for time-to-event (Bayesiansk); proportional hazards-antagelsen testet og accepteret; modelvalg via LOOIC; output inkluderer RMST (restricted mean survival time) og forskelle; pooling af studier pga. få hændelser.	N/A

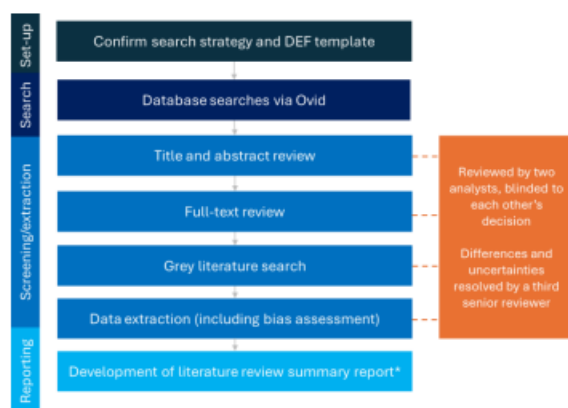


Appendix E. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

D.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator

En SLR blev gennemført for omfattende at identificere og opsummere den kliniske effektivitet og sikkerhed af biologiske behandlinger samt økonomiske evalueringer og sundhedstilstandens nytteværdier for biologiske behandlinger og kirurgi for CRSwNP. Denne evidens vil informere HTA-indsendelser og vurdering af ITC-implementeringsmuligheder. SLR-metodologien fulgte bedste praksisprincipper som fastlagt af Cochrane, og resultaterne blev rapporteret i overensstemmelse med 2020 PRISMA-retningslinjerne for at sikre, at SLR udføres med en metode, der opfylder HTA-organers forventninger.

Figur 13: SLR-metodik



*Consolidated summary report to include SLR and TLR findings. DEF: data extraction form; SLR: systematic literature review; TLR: targeted literature review

Elektroniske databasesøgninger

De elektroniske databaser, der blev søgt ved hjælp af OVID-plattformen, var:

- Embase: dækker indhold fra 1988 til nu, opdateres ugentligt
- Medline: inkluderer MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indekserede Citations
- Econlit: dækker fra 1886 til nu, opdateres ugentligt
- PsycINFO: dækker fra 1806 til nu, opdateres ugentligt
- EBMR: en multifil-database, der muliggør samtidig søgning i de syv Evidence-Based Medicine Reviews-databaser som følger: American College of Physicians (ACP) Journal Club, Cochrane Methodology Register, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Clinical Answers, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment og National Health Service Economic Evaluation Database

SLR-søgningen blev udført den 25. november 2024. De elektroniske databasesøgninger blev tilpasset for at afspejle de forskellige emneoverskrifter og operatører, der blev brugt



på tværs af hver database. Data fra WAYPOINT-undersøgelsen, offentliggjort efter SLR blev udført, blev inkluderet.

Søgninger i grå litteratur

Søgninger blev udført for at indsamle relevant evidens fra konferencer, der ikke er indekseret i bibliografiske databaser. Følgende relevante kongresser blev søgt for evidens fra de seneste tre år (2022–2024):

- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)
- European Rhinologic Society (ERS)
- American Rhinologic Society (ARS)
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)

Igangværende kliniske forsøg

Inkluderede forsøg blev søgt på Clinicaltrials.gov for at indsamle yderligere oplysninger, der ikke blev præsenteret i tilknyttede publikationer. Derudover blev der også udført søgninger for at identificere igangværende forsøg uden tilknyttede publikationer om CRSwNP. Formålet var at identificere behandlinger under evaluering og forsøgsresultatmål (f.eks. kliniske endepunkter, PRO'er, kliniske resultatvurderingsinstrumenter). Detaljer om igangværende kliniske forsøg blev registreret i en fane inden for DEF, inklusive forsøgs-ID, sponsor, design, intervention, afslutningsdato og resultatmål.

Tabel 30: Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen.

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
Embase	Embase.com	2013–2023	25.11.2024
Medline	Nlm.nih.gov	2013–2023	25.11.2024
Econlit	aeaweb.org/econlit/	2013–2023	25.11.2024
PsycINFO	proquest.libguides.com/psycinfo	2013–2023	25.11.2024

Tabel 31: Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen.

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
N/A	N/A	N/A	N/A



Tabel 32: Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
European Respiratory Society (ERS)	ERS abstracts book 2023			17.01.2025
American Rhinologic Society (ARS)	ARS abstract book 2022			20.01.2025
American Rhinologic Society (ARS)	ARS abstract book 2023			20.01.2025
American Rhinologic Society (ARS)	ARS abstract book 2024			20.01.2025
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)	AAAAI abstract book 2024			20.01.2025
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)	AAAAI website 2022			20.01.2025
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)	AAAAI website 2023			20.01.2025
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)	ISPOR US 2022			20.01.2025
International Society for	ISPOR EU 2022			20.01.2025



Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)				
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)	ISPOR US 2023			20.01.2025
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)	ISPOR EU 2023			20.01.2025
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)	ISPOR US 2024			21.01.2025
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)	ISPOR EU 2024			21.01.2025

D.1.2 Søgestrategier

Nedenstående tabel beskriver søgestrategien.

Tabel 33: Søgestrategi for Embase.

No.	Query
#1 Population	chronic rhinosinusitis/



#2	Population	sinonasal polyp/
#3	Population	((rhino* or sinus*) adj3 polyp*) or CRSwNP).ti,ab.
#4	Population	or/1-3
#5	Economic Evaluations	exp health economics/
#6	Economic Evaluations	exp economic evaluation/
#7	Economic Evaluations	budget/
#8	Economic Evaluations	statistical model/
#9	Economic Evaluations	economic model/
#10	Economic Evaluations	monte carlo method/
#11	Economic Evaluations	decision theory/
#12	Economic Evaluations	decision tree/
#13	Economic Evaluations	budget*.ti,ab.
#14	Economic Evaluations	(cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or analy* or outcome or outcomes)).ti,ab.
#15	Economic Evaluations	(value adj2 (money or monetary)).ti,ab.
#16	Economic Evaluations	economic model*.ti,ab.
#17	Economic Evaluations	markov.ti,ab.
#18	Economic Evaluations	monte carlo.ti,ab.
#19	Economic Evaluations	(decision* adj2 (tree* or analy* or model*)).ti,ab.
#20	Economic Evaluations	or/5-19
#21	Economic Evaluations	4 and 20
#22	HCRU	cost of illness/



#23	HCRU	cost control/
#24	HCRU	disease burden/
#25	HCRU	medical leave/
#26	HCRU	healthcare financing/
#27	HCRU	medical fee/
#28	HCRU	work disability/
#29	HCRU	productivity/
#30	HCRU	caregiver burden/
#31	HCRU	length of stay/
#32	HCRU	intensive care/
#33	HCRU	hospitalization cost/
#34	HCRU	health care utilization/
#35	HCRU	cost/
#36	HCRU	((societ* or socioeconomic or socio economic or illness or disease or patient* or caregiver* or carer* or cost*) adj3 (burden or impact or consequence*)).ti,ab.
#37	HCRU	(economic* or pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expense? or expenditure? or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or financ*).ti,ab.
#38	HCRU	((outpatient? or inpatient? or hospital* or ward*) adj2 (visit* or admit* or admission?)).tw.
#39	HCRU	(productivity or (length adj3 stay) or ((day? or wage?) adj3 los*)).tw.



#40	HCRU	(resource* adj2 ("use" or usage or utili* or allocat*)).tw.
#41	HCRU	or/22-40
#42	HCRU	4 and 41
#43	Utility	quality-Adjusted Life Year/
#44	Utility	utility value/
#45	Utility	standard gamble/
#46	Utility	time trade-off method/
#47	Utility	social preference/
#48	Utility	european quality of life 5 dimensions questionnaire/
#49	Utility	quality adjusted life.ti,ab.
#50	Utility	(qaly* or qald* or qale* or qtime* or life year or life years).ti,ab.
#51	Utility	(sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six or shortform6 or short form6).ti,ab.
#52	Utility	(utilit* or disutilit*).ti,ab.
#53	Utility	(preference* adj3 (valu* or measur* or health or life or estimat* or elicit* or disease or score* or instrument or instruments)).ti,ab.
#54	Utility	((mapping or crosswalk*) and (utilit* or qol or quality or patient or pro)).ti,ab.
#55	Utility	willingness to pay.ti,ab.
#56	Utility	standard gamble*.ti,ab.
#57	Utility	(time trade off or time tradeoff).ti,ab.



#58	Utility	tto.ti,ab.
#59	Utility	(hui or hui1 or hui2 or hui3).ti,ab.
#60	Utility	(eq or euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d or euroqual or euro qual).ti,ab.
#61	Utility	("15 dimensional" or "fifteen dimensional" or 15d).ti,ab.
#62	Utility	("assessment of quality of life 2" or "aqol 2").ti,ab.
#63	Utility	(quality of wellbeing or quality of well being or index of wellbeing or index of well being or qwb).ti,ab.
#64	Utility	or/43-63
#65	Utility	4 and 64
#66	Total Pre-Exclusion Terms	21 or 42 or 65
#67	Exclusion Terms	exp case study/ or exp case report/ or exp letter/ or exp editorial/ or exp preliminary communication/ or exp note/ or letter.pt. or editorial.pt. or note.pt.
#68	Exclusion Terms	(exp animal/ or exp invertebrate/ or nonhuman/ or animal experiment/ or animal tissue/ or animal model/ or exp plant/ or exp fungus/) not (exp human/ or human tissue/)
#69	Total After Exclusion Terms	66 not (67 or 68)
#70	Older Conferences	exp conference paper/ or conference abstract/ or (conference adj (abstract or paper or review or proceeding)).pt.
#71	Older Conferences	limit 70 to yr="1974 - 2021"
#72	Total After Excluding Older Conferences and Various Time Horizons	69 not 71



#73	Final Limit	limit 72 to yr="2014 - Current"
#74	Population	chronic rhinosinusitis/
#75	Population	sinonasal polyp/
#76	Population	((rhino* or sinus*) adj3 polyp*) or CRSwNP).ti,ab.
#77	Population	or/1-3
#78	Clinical Effectiveness and Safety	clinical trial/
#79	Clinical Effectiveness and Safety	prospective study/
#80	Clinical Effectiveness and Safety	randomized controlled trial/
#81	Clinical Effectiveness and Safety	controlled clinical trial/
#82	Clinical Effectiveness and Safety	multicenter study/
#83	Clinical Effectiveness and Safety	phase 3 clinical trial/
#84	Clinical Effectiveness and Safety	phase 4 clinical trial/
#85	Clinical Effectiveness and Safety	exp randomization/
#86	Clinical Effectiveness and Safety	single blind procedure/
#87	Clinical Effectiveness and Safety	double blind procedure/
#88	Clinical Effectiveness and Safety	crossover procedure/



#89	Clinical Effectiveness and Safety	placebo/
#90	Clinical Effectiveness and Safety	randomi?ed controlled trial*.mp.
#91	Clinical Effectiveness and Safety	rct.mp.
#92	Clinical Effectiveness and Safety	(random* adj2 allocat*).mp.
#93	Clinical Effectiveness and Safety	single blind*.mp.
#94	Clinical Effectiveness and Safety	double blind*.mp.
#95	Clinical Effectiveness and Safety	((treble or triple) adj blind*).mp.
#96	Clinical Effectiveness and Safety	placebo*.mp.
#97	Clinical Effectiveness and Safety	or/5-23
#98	Total Pre-Exclusion Terms	4 and 24
#99	Exclusion Terms	exp case study/ or exp case report/ or exp letter/ or exp editorial/ or exp preliminary communication/ or exp note/ or letter.pt. or editorial.pt. or note.pt.
#100	Exclusion Terms	(exp animal/ or exp invertebrate/ or nonhuman/ or animal experiment/ or animal tissue/ or animal model/ or exp plant/ or exp fungus/) not (exp human/ or human tissue/)
#101	Total After Exclusion Terms	25 not (26 or 27)



#102	Older Conferences	exp conference paper/ or conference abstract/ or (conference adj (abstract or paper or review or proceeding)).pt.
#103	Older Conferences	limit 29 to yr="1974 - 2021"
#104	Total After Excluding Older Conferences and Various Time Horizons	28 not 30
#105	Final Limit	limit 31 to yr="2014 - Current"

D.1.3 Systematisk udvælgelse af studier

Titler og abstracts fra de fundne studier blev gennemgået (i henhold til de foruddefinerede berettigelseskriterier angivet i Tabel 34) af to reviewer, som var blinde for hinandens beslutninger. Forskelle i beslutninger (konflikter) og usikkerheder blev løst af en tredje reviewer. Fuldttekstartikler fra de inkluderede abstracts blev også efterfølgende gennemgået (i henhold til de samme foruddefinerede berettigelseskriterier i Tabel 34) af to reviewer, som var blinde for hinandens beslutninger. Konflikter og usikkerheder blev løst af en tredje reviewer. Begrundelsen for inklusioner eller eksklusioner i overensstemmelse med PICOTS-kriterierne blev registreret på hvert trin af gennemgangen. Inkluderede optegnelser blev udtrukket til en skræddersyet dataudtrækningsformular (DEF) i Microsoft Excel® af en reviewer, der var involveret i gennemgangsprocessen, og en 100% datakontrol mod kildepublikationen blev udført af en reviewer, som ikke var involveret i den oprindelige udtrækning.

Tabel 34: Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studie.

Kriterie	Inklusion	Eksklusion
Population	> Adults with CRSwNP	> People without CRSwNP > Pediatrics
Intervention	> Any pharmacological > Surgical	Non-pharmacological
Komparator	> Any pharmacological, e.g., depemokimab, dupilumab (Dupixent), tezepelumab (Tezspire), benralizumab (Fasenra), mepolizumab (Nucala), CM310, omalizumab (Xolair) > Surgical	Non-pharmacological
Outcome	> Economic burden, economic evaluations and health state utility values	Outcomes not listed for inclusion



- Direct costs - Indirect costs - Productivity loss (e.g., absenteeism/presenteeism) - Health care resource utilization (e.g., hospitalizations, ICU admission, length of stay)
- Caregiver burden* - QALYs - Utility values - Disease-specific and generic HRQoL measures (e.g., EQ-5D, SF-6D)
- Costs of surgery - Costs of corticosteroid use
- > Clinical treatment efficacy (non-exhaustive list)
- Nasal polyps score
- Outcomes on VRS
- SNOT-22
- Outcomes on VAS
- UPSIT
- Occurrence of associated symptoms, e.g., rhinorrhea, nasal obstruction/blockage - Lund Mackay computed tomography score
- Corticosteroid use
- Time to first nasal surgery - ACQ-5
- > Clinical safety Outcomes -- Adverse events (total, treatmentrelated)
- Mortality

Tidshorisont	2014 to current	Prior to 2014
Studiedesign	> Interventional studies (e.g., RCTs) > Cost-of- illness studies > Cost-effectiveness analysis > Cost-utility analysis > Cost-benefit analysis > Utility studies > Health economic modelling > Observational > SLRs†	> Preclinical > Ecological > Case reports/series > Non-systematic review > Editorials, communications/letters, books, theses > Pre-prints
Andre	> Human studies > English studies	> Non-human studies

*Den relevante population er personer, der varetager pleje af patienter med CRSwNP. †SLR'er inkluderet i screeningsfasen blev brugt til 360-citationskontrol for at sikre, at alle referencer, der opfylder PICOT-kriterierne, er blevet indfanget.

Vurdering af risiko for bias

Afhængigt af studiets metodologi blev vurderingen af bias udført for de inkluderede optegnelser ved hjælp af de kritiske vurderingsværktøjer udviklet af Joanna Briggs



Institute (JBI). Studiekvaliteten blev vurderet af én reviewer og verificeret af en anden reviewer, med uoverensstemmelser løst af en senior reviewer.

Formålet med den systematiske litteraturgennemgang (SLR) var at identificere og opsummere den kliniske effektivitet og sikkerhed af biologiske behandlinger samt økonomiske evalueringer og sundhedstilstandens nytteværdier for biologiske behandlinger og kirurgi til behandling af kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP).

Oversigt over inkluderede SLR-publikationer

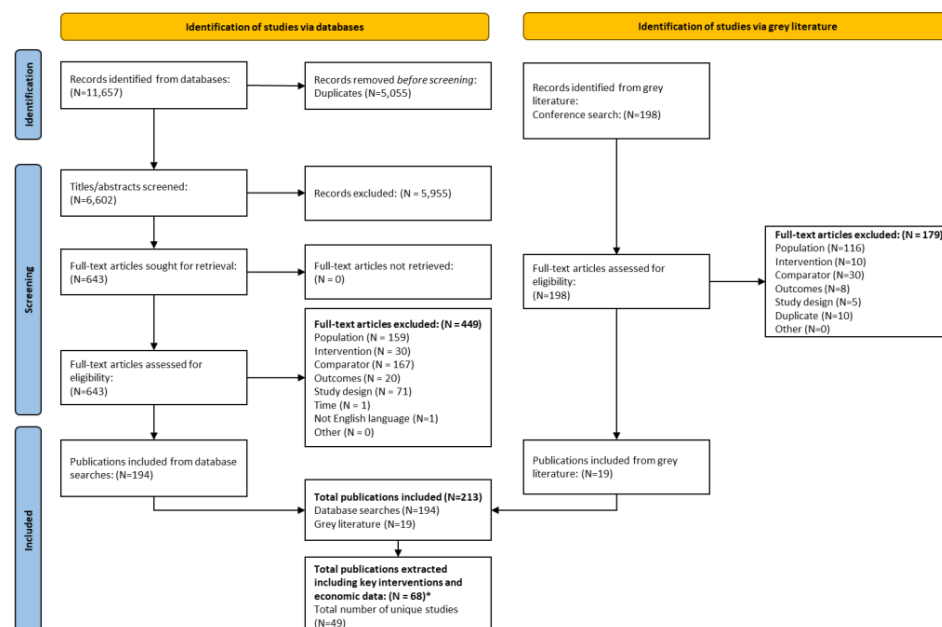
Databasesøgninger efter SLR fandt i alt 6.602 publikationer efter duplikering. Efter titel- og abstract screening blev 647 publikationer videre udvalgt til fuldttekstscrening. I alt blev 194 fuldttekster anset for relevante til inkludering. Derudover blev en omfattende grå litteratursøgning gennemført, hvilket resulterede i i alt 19 yderligere artikler. Samlet identificerede SLR-en 213 publikationer til inklusion i syntesen. PRISMA'en for studieforløbet gennem søge- og screeningsfaserne kan ses i Figur 14.

Af disse 213 artikler blev 68 prioriteret og efterfølgende data udtrukket ud fra følgende kriterier:

- Inkludering af klinisk effekt og/eller sikkerhedsinformation for omalizumab, reslizumab, mepolizumab, tezepelumab, benralizumab, dupilumab og CM310
- Inkludering af sundhedsværdier og økonomiske resultater for alle ovennævnte biologiske lægemidler samt steroider og kirurgi

Listen over udtrukne publikationer præsenteres i Tabel 35.

Figur 14: PRISMA diagram



SLR: systematisk litteraturgennemgang; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Uddragne data fra de prioriterede publikationer blev suppleret med data fra clinicaltrials.gov, hvor sådanne var tilgængelige.



Fuld liste over prioriterede publikationer, der rapporterer om nøgleinterventioner:



Full list of prioritized
publications reporting

Tabel 35: Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

Studie/ID	Formål	Studiedesign	Patientpopulation	Intervention og komparator (sample størrelse (n))	Primære endepunkt og opfølgningssperiode	Sekundære endepunkt og opfølgningssperiode
Efficacy and safety of subcutaneous depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyp, ANCHOR-1 NCT05274750 [2]	Formålet med undersøgelsen er at evaluere effektiviteten og sikkerheden af depemokimab 100 mg, administreret subkutant af personale på stedet via en forfyldt sikkerheds sprøjte hver 25 uge + standardbehandling i 52 uger.	Randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret, parallelgruppe, fase 3-studie	Voksne med kronisk rhinosinusitis med nasal polypose (CRSwNP)	Depemokimab 100 mg SC + SoC administreret en gang hver 26 uge (n=143) Placebo+ SC administreret en gang hver 26 uge (n=133)	Ændring fra baseline i den samlede endoskopske NP-score ved uge 52 (centralt aflæst). Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (verbal respons skala [VRS]) fra uge 49 til uge 52.	Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for rhinoré (løbende næse) (VRS) fra uge 49 til uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for lugttab (VRS) fra uge 49 til uge 52. Ændring fra baseline i Lund Mackay CT-score ved uge 52. Ændring fra



Studie/ID	Formål	Studiedesign	Patient population	Intervention og komparator (sample størrelse (n))	Primære endepunkt og opfølgningssperiode	Sekundære endepunkt og opfølgningssperiode
						baseline i Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) totalscore ved uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS) fra uge 21 til uge 24. Ændring fra baseline i den samlede endoskopiske NP-score ved uge 26.
Efficacy and safety of subcutaneous depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Formålet med undersøgelsen er at evaluere effektiviteten og sikkerheden af depemokimab 100 mg, administreret	Randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret, parallelgruppe, fase 3-studie	Voksne med kronisk rhinosinusitis med nasal polypose (CRSwNP)	Depemokimab 100 mg SC + SoC administreret en gang hver 26 uge (n=129) Placebo+ SC administreret en gang hver	Ændring fra baseline i den samlede endoskopiske NP-score ved uge 52 (centralt aflæst). Ændring fra baseline i	Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for rhinorré (løbende næse) (VRS) fra uge 49 til uge 52.



Studie/ID	Formål	Studiedesign	Patient population	Intervention og komparator (sample størrelse (n))	Primære endepunkt og opfølgningssperiode	Sekundære endepunkt og opfølgningssperiode
ANCHOR-2 NCT05281523 [2]	subkutant af personale t på stedet via en forfyldt sikkerheds sprøjte hver 25 uge + standardbehandling i 52 uger.			26 uge (n=128)	gennemsnitlig næseobstruktionsscore (verbal respons skala [VRS]) fra uge 49 til uge 52.	Ændring fra baseline i gennemsnitlig symptomscore for lugttab (VRS) fra uge 49 til uge 52. Ændring fra baseline i Lund Mackay CT-score ved uge 52. Ændring fra baseline i Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) totalscore ved uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig næseobstruktionsscore (VRS) fra uge 21 til uge 24. Ændring fra baseline i den



Studie/ID	Formål	Studiedesign	Patient population	Intervention og komparator (sample størrelse (n))	Primære endepunkt og opfølgningssperiode	Sekundære endepunkt og opfølgningssperiode
						samlede endoskopiske NP-score ved uge 26.
A Randomised, Double-blind, Parallel Group PhIII Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of 100 mg SC Mepolizumab as an Add on to Maintenance Treatment in Adults With Severe Bilateral Nasal Polyps – (SYNAPSE) SYNAPSE NCT03085797 [3]	Formålet med SYNAPSE-undersøgelsen var at vurdere effektiviteten af mepolizumab til behandling af svær CRSwNP	Randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret, parallelgruppe, fase 3-studie	Voksne med kronisk rhinosinuitis med nasal polypose (CRSwNP)	Mepolizumab 100 mg administreret subkutant hver 4 uge som supplerende vedligeholdelsesbehandling Placebo administreret subkutant hver 4 uge som supplerende vedligeholdelsesbehandling	Ændring fra baseline i total endoskopisk NP-score ved uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig VAS-score for nasal obstruktion i de 4 uger op til uge 52.	Tid til første næseoperation op til uge 52. Ændring fra baseline i gennemsnitlig samlet VAS-symptomscore i de 4 uger op til uge 52. Ændring fra baseline i SNOT-22 total score ved uge 52. Andel deltagere, som får brug for systemiske steroider for næsepolyper op til uge 52.



Studie/ID	Formål	Studiedesign	Patient population	Intervention og komparator (sample størrelse (n))	Primære endepunkt og opfølgningssperiode	Sekundære endepunkt og opfølgningssperiode
						Ændring fra baseline i gennemsnitlig sammensat VAS-score (kombinerer VAS for nasal obstruktion, nasal udflåd, slim i halsen og lugttab) i de 4 uger op til uge 52.
						Ændring fra baseline i gennemsnitlig individuel VAS-score for lugttab i de 4 uger op til uge 52.

D.1.4 Kvalitetsvurdering

SLR'en blev udført i overensstemmelse med bedste praksisprincipper, som beskrevet af Cochrane, og resultatrapporteringen fulgte 2020-retningslinjerne for Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Strukturerede litteratursøgninger blev udført i Embase, Medline, Econlit, PsycINFO og EBMR, og inkluderede randomiserede kontrollerede forsøg (RCT'er), observationsstudier og økonomiske evalueringer over perioden 2013–2023.



D.1.5 Ikke-offentliggjorte data

N/A

Danish Medicines Council
Secretariat

Dampfærgevej 21-23, 3rd floor
DK-2100 Copenhagen Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

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

Notat til vurderingsrapporten vedr. Medicinrådets evidensgennemgang af CRSwNP.

Vi takker for muligheden for at vedlægge et notat til Medicinrådets udkast til behandlingsvejledningen for biologiske lægemidler til behandling af svær kronisk rhinosinuitis med næsepolypper (CRSwNP). Vi finder det positivt, at Medicinrådet anerkender den betydelige sygdomsbyrde, som patienter med svær CRSwNP lever med, samt værdien af biologiske behandlinger for patienter, der ikke opnår tilstrækkelig effekt af kirurgi og standardbehandling. Samtidig finder vi anledning til at kommentere den foreslåede placering af mepolizumab og depemokimab, da vi vurderer, at den samlede evidens og dens fortolkning ikke i tilstrækkelig grad afspejler lægemidternes værdi i dansk klinisk praksis.

Mepolizumab:

En væsentlig observation fra TORNADO-studiet er, at omkring 60 % af patienterne behandlet med mepolizumab opnåede behandlingsrespons vurderet efter EPOS/EUFOREA-kriterierne. Denne responderrate er klinisk betydningsfuld og demonstrerer, at IL-5-hæmning kan give en relevant og meningsfuld effekt hos patienter med svær og ofte behandlingsrefraktær CRSwNP. Ydermere, opnåede personer behandlet med mepolizumab i TORNADO forbedringer, der oversteg MCID for SNOT-22 (ca. -34 point), Nasal Polyp Score (NPS; ca. -1,5 point), Nasal Congestion Score (NCS; ca. -1,08 point), samt Asthma Control Test (ACT, +4,78). Resultaterne understøtter derfor, at mepolizumab er en vigtig behandlingsmulighed for en betydelig andel af patienterne med svær CRSwNP.

TORNADO-studiets 24-ugersdata bidrager med robust dokumentation for effekten af mepolizumab og viser, at en stor del af patienterne allerede opnår klinisk relevant bedring inden for de første seks måneders behandling. Da CRSwNP er en kronisk sygdom, og mepolizumab er beregnet til langtidsbehandling, er det samtidig relevant at se resultaterne i lyset af et længere behandlingsforløb. Produktinformationen beskriver, at patienter med et initialt partielt respons kan opnå yderligere forbedringer ved fortsat behandling ud over 24 uger.

Data efter 48 ugers behandling vurderes derfor at have særlig klinisk relevans ved rangordning af biologiske behandlinger, da de i højere grad afspejler den forventede anvendelse i klinisk praksis. De længerevarende data bidrager til et mere fuldstændigt billede af mepolizumabs samlede kliniske værdi og understøtter den dokumenterede effekt hos patienter med svær CRSwNP. På den baggrund finder vi, at både den høje responderrate og de længerevarende effektdata bør tillægges væsentlig vægt i den samlede vurdering af lægemidlets placering i behandlingsvejledningen.

I overensstemmelse med EUFOREAs anbefaling om at overveje mepolizumab ved komorbid eosinofil sygdom kan patienter med CRSwNP og samtidig svær eosinofil astma udgøre en særligt relevant patientgruppe for behandling med mepolizumab. Dette understøttes af post hoc-analyser fra SYNAPSE samt europæiske real-world-data, som viser klinisk relevante forbedringer i både astma- og CRSwNP-relaterede sygdomsparametre hos patienter med denne fælles type 2-inflammatoriske sygdomsprofil.

På baggrund af den information og kliniske perspektiver, som er fremlagt i dette høringssvar, vurderer vi, at den foreslåede placering af mepolizumab ikke i tilstrækkelig grad afspejler behandlingens samlede værdi for patienter med CRSwNP. Den foreliggende evidens understøtter efter vores opfattelse, at mepolizumab bør tillægges en mere fremtrædende placering i behandlingsalgoritmen.

Særligt for patienter med samtidig eosinofil astma adresserer mepolizumab et samlet sygdomsbillede, hvor én målrettet biologisk behandling kan bidrage til kontrol af begge sygdomme.

Vi opfordrer derfor Medicinrådet til at revurdere mepolizumabs placering i behandlingsvejledningen. Alternativt bør anbefalingen suppleres med en præciserende tekst, der anerkender mepolizumabs dokumenterede kliniske betydning hos patienter med komorbid eosinofil astma samt det forhold, at effekten hos nogle patienter fortsat kan forbedres ved behandling ud over 24 uger.

Depemokimab:

Vi anerkender at evidensgrundlaget for depemokimab er mindre omfattende end for mepolizumab, idet der endnu ikke foreligger real-world-data fra Danmark, der kan understøtte behandlingseffekten i klinisk praksis. Vi finder imidlertid, at den samlede evidens peger på, at depemokimab har en sammenlignelig effekt med mepolizumab. I den indirekte sammenligning, som blev indsendt som del af GSK's ansøgning til Medicinrådet, blev der ikke påvist klinisk relevante forskelle mellem depemokimab og mepolizumab, og der foreligger derfor efter vores vurdering ikke et evidensmæssigt grundlag for at placere depemokimab i kategorien "Anvend ikke rutinemæssigt".

I vurderingen af depemokimab omtales data fra ANCHOR-studierne, hvor også patienter med lav eller ingen type 2-inflammation er inkluderet (ca. 22 %). Medicinrådet beskriver at de anvender disse data til perspektivering af den samlede evidens. Denne patientgruppe er imidlertid ikke repræsentativ for den population, der i Danmark er kandidater til biologisk behandling, da tilstedeværelse af type 2-inflammation er en forudsætning for behandling. På baggrund af dette inkluderede vi en subgruppeanalyse for gruppen med type 2-inflammation. Den relevante subgruppeanalyse er beskrevet i ansøgningen og rapporteret i tabel 11. Vi vurderer, at denne analyse bør tillægges større vægt i den samlede vurdering, da personer uden type 2-inflammation ikke vil være behandlingsskandidater i dansk klinisk praksis. Inklusionen af patienter uden type 2-inflammation i de overordnede analyser kan derfor forventes at reducere den gennemsnitlige behandlingseffekt og dermed bidrage til en undervurdering af depemokimabs effekt i den danske population.

NMA:

En væsentlig usikkerhed ved den fremlagte NMA er, at forskelle mellem de inkluderede studiepopulationer efter vores vurdering ikke afspejles tilstrækkeligt i den samlede fortolkning af resultaterne. Studierne varierer på tværs af centrale karakteristika, herunder sygdomsbyrde, tidligere kirurgi, komorbid astma, grad af type 2-inflammation og behandlingshistorik, som alle potentielt kan påvirke behandlingseffekten.

Medicinrådet har tidligere fremhævet populationsforskelle som en væsentlig usikkerhed ved indirekte sammenligninger af biologiske behandlinger til CRSwNP og vurderede på den baggrund dupilumab og mepolizumab som klinisk ligestillede. Vi vurderer, at der tilsvarende i den aktuelle NMA er risiko for residual confounding som følge af forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne, og at denne usikkerhed bør tillægges større vægt i den samlede vurdering.

De rapporterede rangordninger bør derfor fortolkes med forsigtighed, da en del af de observerede forskelle kan være relateret til variationer i de underliggende studiepopulationer snarere end reelle forskelle i behandlingseffekt.

Opsummerende mener vi, at den samlede evidens understøtter, at mepolizumab fortsat bør placeres i kategorien "Anvend" til behandling af CRSwNP. Vi opfordrer derfor rådet til at fastholde denne kategorisering i den endelige anbefaling. For depemokimab finder vi tilsvarende ikke, at den foreliggende evidens dokumenterer meningsfulde forskelle i effekt sammenlignet med mepolizumab, som kan begrunde en anden kategorisering. Vi opfordrer derfor rådet til at revurdere placeringen af depemokimab og kategorisere behandlingen i samme kategori som mepolizumab i den endelige anbefaling.