

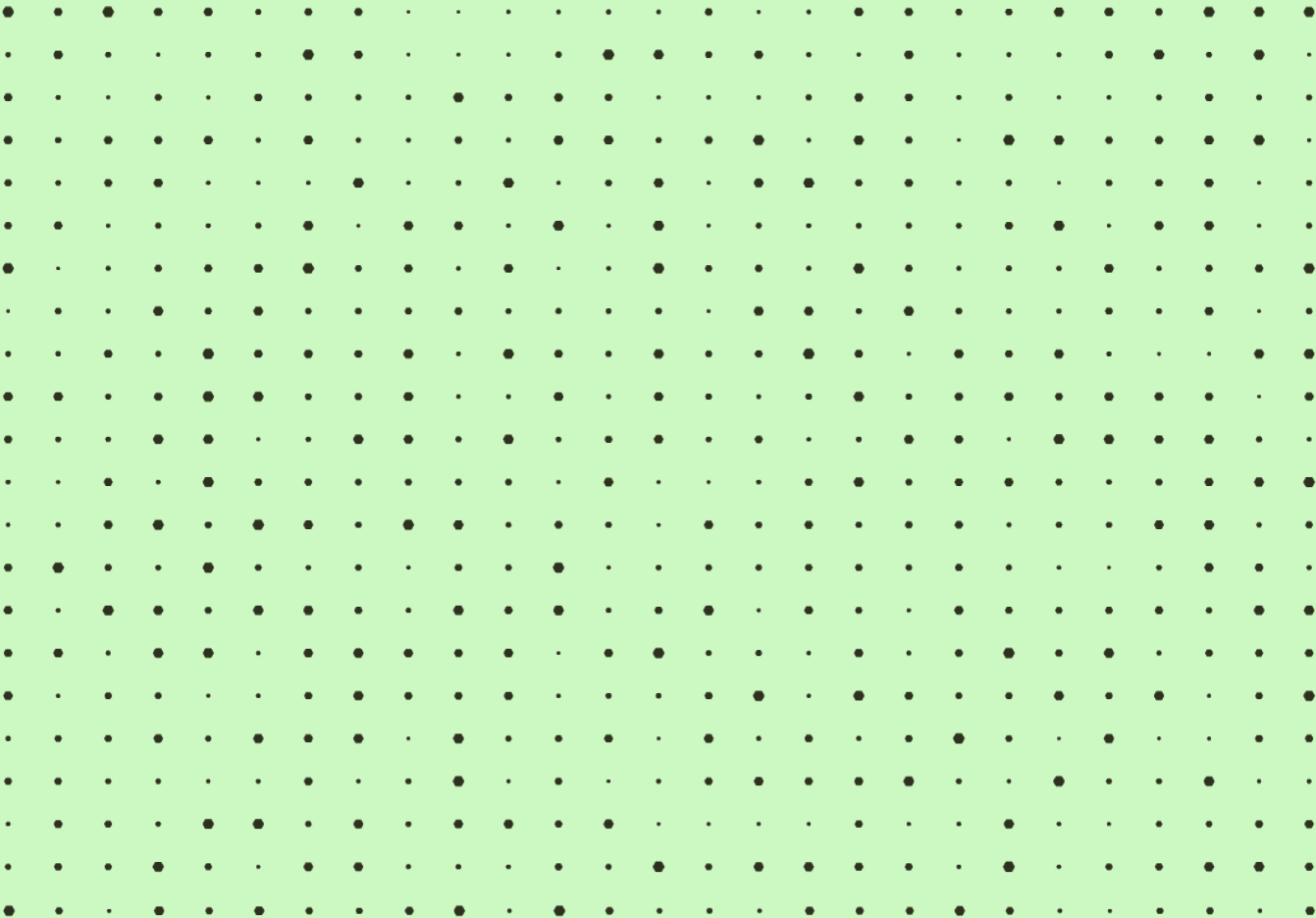
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Dupilumab (Dupixent)

Som tilleggsvedlikeholdsbehandling ved ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) med forhøyede eosinofiler i blodet, i kombinasjon med et inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller i kombinasjon med LABA og LAMA hvis ICS ikke er egnet

ID2024_046

22.01.2026



Forord

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

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemiddelets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i

systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Dupixent (dupilumab) til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at dupilumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk mot kols, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av dupilumab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og ressursbruk.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_046 En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for dupilumab (Dupixent) til voksne som tilleggssvedlikeholdsbehandling ved ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) karakterisert ved forhøyede eosinofiler i blodet, i kombinasjon med et inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller i kombinasjon med en LABA og en LAMA hvis ICS ikke er passende. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Sanofi
Preparat	Dupixent
Virkestoff	dupilumab
ATC-kode	D11AH05
Aktuell indikasjon	Dupixent er indisert som tilleggssbehandling hos voksne med ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) karakterisert ved forhøyede eosinofilverdier i blodet i en kombinasjon med en inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller i en kombinasjon med en LABA og en LAMA dersom ICS er uegnet.
Virkningsmekanisme	Rekombinant antistoff som hemmer interleukin-4- og interleukin-13-signalerings. IL-4 og IL-13 er viktige drivere av type 2 inflammasjon, også ved kols.
Dosering	Anbefalt dose av dupilumab er 300 mg gitt annenhver uke via subkutan injeksjon. Langtidsbehandling.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)	
Om sykdommen	Kols gir vedvarende og progredierende luftveisobstruksjon som medfører symptomer som hoste, økt slimproduksjon og tung pust ved anstrengelse. De fleste pasientene opplever i tillegg episoder med akutt forverring (eksaserbasjoner). Kols skyldes betennelsesreaksjon i luftveier og lunger som følge av eksponering av skadelige stoffer som f.eks. røyk eller luftforurensing.
Pasientgrunnlag i Norge	Rundt 6-7 % av befolkningen over 40 år antas å ha kols. Av disse antas rundt 550 pasienter å kunne få behandling med dupilumab det femte året etter innføring.
Behandling i norsk klinisk praksis	Legemiddelbehandling ved kols innebærer gradvis opptrapping etter økende symptomer, først med korttidsvirkende muskarinantagonister (SAMA) eller beta-2-agonister (SABA), deretter langtidsvirkende (LAMA eller LABA), deretter kombinasjon av LAMA og LABA. Ved utilstrekkelig effekt av dette kan inhalasjonskortikosteroid (ICS) legges til hos pasienter med eosinofili (> 300 eosinofile granulocytter/ μ l blod). Dette utgjør dagens standardbehandling for pasienter som er aktuelle i denne metodevurderingen. Dupilumab vil gis i tillegg ved behov for ytterligere behandling utover dagens standardbehandling.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med eosinofil ukontrollert kols som behandles med LAMA+LABA+/-ICS
Intervensjon	Dupilumab i tillegg til dagens standardbehandling
Komparator	Ingen behandling i tillegg til dagens standardbehandling
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	BOREAS og NOTUS, randomiserte dobbelblinde placebokontrollerte fase III-studier
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende til pasientene når en alder på 100 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Sanofi og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Dupilumab i tillegg til standardbehandling	Ingen behandling i tillegg til standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 687 430	942 488	744 942
Totale QALYs Totale leveår	7,31 10,43	7,20 10,32	0,11 0,11
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	6 633 306 6 785 883		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Dokumentasjonen på relativ klinisk effekt og sikkerhet av dupilumab kommer fra to placebokontrollerte, dobbelblinde, randomiserte fase III-studier, BOREAS og den bekreftende studien NOTUS. Studiepasientene ble randomisert til å få dupilumab (300 mg gitt subkutan annenhver uke) eller placebo i 52 uker, i tillegg til standardbehandling (LABA+LAMA+/-ICS). Inklusjonskriterier inkluderte type 2-inflammasjon, dvs. eosinofili (minst 300 eosinofile granulocytter/ μ l blod), moderat eller alvorlig kols og høy eksaserbasjonsrisiko, dvs. minst to moderate eller ett alvorlig dokumentert anfall (kolseksaserbasjon) siste 12 måneder. BOREAS og NOTUS inkluderte til sammen 938 pasienter som fikk dupilumab og 936 pasienter som fikk placebo.

Primært utfallsmål i studiene var årlig antall moderate eller alvorlige kolseksaserbasjoner. Basert på begge studiene fikk pasienter i dupilumabarmen i gjennomsnitt 0,79 (95 % KI 0,69 til 0,92) anfall i studieperioden, mens pasienter i placeboarmen hadde 1,16 (95 % KI 1,01 til 1,33). Dette gir en rate ratio på 0,69 (95 % KI 0,60 til 0,79), dvs. rundt 30 % færre eksaserbasjoner med dupilumab sammenlignet med placebo.

Effekten på eksaserbasjoner støttes av effekt på lungefunksjon, målt som FEV₁ (forced expiratory volume første sekund), som var et sekundært utfallsmål i studiene. Etter 12 uker var FEV₁ 83 ml mer i dupilumabgruppen enn i placebogruppen (LS gjennomsnittlig forskjell i endring, 95 % KI 53 til 112). Bedringen holdt seg deretter stabil gjennom hele studieperioden. Det ble også målt en statistisk signifikant bedring i livskvalitet hos pasienter som fikk dupilumab ved hjelp av Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-skår, et annet sekundært endepunkt i studien.

Kols er en alvorlig progredierende kronisk sykdom. Symptomer som hoste, pustevansker og begrensinger i fysisk funksjon kan gi betydelig redusert livskvalitet over mange år. For pasienter som er aktuelle for behandling med dupilumab, dvs. pasienter med ukontrollert kols med LAMA+LABA+/-ICS, er det i dag ikke ytterligere legemiddelbehandling tilgjengelig i behandlingsstigen, og dermed behov for nye behandlingsalternativer. Dupilumab er et biologisk legemiddel rettet mot kols med type 2-inflammasjon, en undergruppe av kols som i dag ikke har spesifikke legemidler tilgjengelig. Ved behandling av kols er hovedfokus å redusere antall eksaserbasjoner. Eksaserbasjoner har direkte betydning for pasientenes livskvalitet og er generelt assosiert med økt sykdomsprogresjon, tilleggsmorbiditet og mortalitet. En 30 % reduksjon i antall eksaserbasjoner som observert i BOREAS/NOTUS er av klinisk betydning ifølge medisinske fagekspert, men betydningen vil i stor grad avhenge av hvor hyppige og hvor alvorlige eksaserbasjoner pasienten har. Studier av dupilumab ved astma har vist rundt 70 % reduksjon i anfallsfrekvens (1), slik at det kan synes som at dupilumab i mindre grad hindrer kolsanfall sammenlignet med astmaanfall.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med dupilumab i gjennomsnitt får 0,11 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med bare standardbehandling.

Sikkerhetsprofilen til dupilumab er generelt akseptabel, og i tråd med behandling med dupilumab ved andre indikasjoner.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med dupilumab er om lag 12 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon, kostnader ved uønskede hendelser, ressursbruk per kolsstadium og per eksaserbasjon

(moderat og alvorlig) og kardiovaskulære hendelser. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med dupilumab er ca. 1,7 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er omtrent 740 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med standardbehandling.

DMP har estimert at merkostnad for dupilumab sammenliknet med standardbehandling basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

6.6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

6.8 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at kols for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk dupilumab ved behandling av ukontrollert kols vil være om lag 82 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 550 pasienter vil behandles med dupilumab i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP vurderer at det er knyttet svært stor usikkerhet til resultatene av den helseøkonomiske modellen, selv om det i utgangspunktet er relativt liten usikkerhet i studieresultatene for FEV₁ og eksaserbasjoner, som danner grunnlag for effekt i modellen. Den innsendte helseøkonomiske modellen er svært kompleks. Modellen avhenger av mange ulike inputparametere, antagelser som trolig ikke holder, og justeringer fra både studiedata og eksterne kilder, samt interne sammenhenger mellom disse.

Den største kilden til usikkerhet i modellen er knyttet til modellering av eksaserbasjoner og antagelsene som ligger til grunn. Den begrensede varigheten av studiene (ett år) innebærer at det må gjøres en rekke antagelser rundt langtidseffekt.

Det er totalt sett utfordrende å vurdere om modellen er valid når det gjelder pasientpopulasjonen, det naturlige sykdomsforløpet ved kols, norsk klinisk praksis og studieresultatene. DMP har gjort en del nødvendige endringer i Sanofi sin grunnanalyse, men den gjenstående usikkerheten i DMPs hovedanalyse er fortsatt stor.

Viktige kilder til usikkerhet:

- *FEV₁-nedgang*: Det antas en FEV₁-nedgang (forverring i lungefunksjon) over tid på grunn av sykdomsutvikling, men beregningene og datagrunnlaget for dette er usikre. Det er sannsynlig at sykdomsprogresjonen i modellen er raskere enn i norsk klinisk praksis.
- *Eksaserbasjoner*: I DMP sin hovedanalyse antas det at effekten av dupilumab på eksaserbasjoner, og fordelingen av antall eksaserbasjoner per syklus (år), er uavhengig av kolsstadium, noe som er en forenkling og vil føre til at den relative forekomsten av eksaserbasjoner overestimeres ved mild kols og underestimeres ved alvorlig kols.
- *Eksaserbasjonsfrekvens*: Den reelle eksaserbasjonsfrekvensen hos de aktuelle norske kolspasientene, og dermed hvor mange eksaserbasjoner som kan forhindres med dupilumab, er

usikkert. Det var lav forekomst av alvorlige anfall i studien. Hvor mange alvorlige anfall som forhindres med dupilumab er særlig usikkert da nedgangen av alvorlige anfall ikke var statistisk signifikant i studiene.

- *Eksaserbasjonshistorie*: Modellen forutsetter at pasienter med en eksaserbasjonshistorie (året før) har en økt risiko for eksaserbasjoner året etter. Disse overgangssannsynlighetene er imidlertid svært usikre, da de bygger på flere eksterne kilder, usikre justeringer og antagelser som trolig ikke holder.

Samlet medfører disse punktene at sannsynligheten for en eksaserbasjonshendelse trolig er betydelig overestimert i modellen, spesielt for pasienter med alvorlig kols. Dette fører til en overestimering av antall eksaserbasjoner som dupilumab forhindrer, noe som resulterer i en større dupilumab-effekt i modellen sammenlignet med de faktiske studiedataene.

Mortalitet

Få dødsfall i studiene, og dermed ingen vist forskjell i mortalitet mellom armene, medførte bruk av eksterne kilder. Det er betydelig usikkerhet i modelleringen av mortalitet, og ingen av alternativene fremstår som treffsikre.

Støtteanalyser

For å belyse usikkerheten knyttet til modelleringen av eksaserbasjoner over tid, har DMP utført to støtteanalyser med 1-års tidsperspektiv, tilsvarende studietiden i BOREAS/NOTUS:

- Med en forenklet modellstruktur, som kun inkluderer kostnader knyttet til behandling og eksaserbasjoner, samt nyttetap assosiert med hver unngåtte eksaserbasjon over ett år, beregnes en IKER på 131 millioner NOK per QALY.
- Med et 1-års tidsperspektiv i DMPs hovedanalyse, beregnes en IKER på 65 millioner NOK per QALY.

Selv om disse analysene er svært forenklete, og ikke gir et representativt bilde av sykdomsforløpet over tid, fremhever de den betydelige usikkerheten knyttet til modellens struktur og forutsetninger, spesielt relatert til eksaserbasjoner og antagelser etter studieperioden.

Pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis

Studiepasientene i BOREAS/NOTUS måtte ha ukontrollert kols (minst to eksaserbasjoner eller én som krevde sykehusinnleggelse året før studien). I studieperioden hadde pasienter i placeboarmen (som fortsatte med standardbehandling) en reduksjon i gjennomsnittlig anfallsfrekvens fra 2,3 i året før til 1,1 i studieåret. 58 % av pasientene var anfallsfrie i studieperioden, og mange hadde kun ett moderat anfall (22 %), dvs. at de fleste i placeboarmen ikke lenger hadde ukontrollert kols og ikke var innenfor kriteriet for anfallsfrekvens som vurderes ved ytterligere behandlingsbehov. En del av nedgangen i anfallsfrekvens i studiene skyldes smitteverntiltak under covid 19-pandemien som ga færre sirkulerende luftveisinfeksjoner, men resultatene illustrerer at mange kolspasienter kan få bedre effekt av dagens behandling med bedre behandlingsoppfølging. Det er velkjent at behandlingsetterlevelsen hos kolspasienter generelt er lav. Bruk av dupilumab bør derfor begrenses til den pasientgruppen som fortsatt har ukontrollert kols etter at behandlingsoptimalisering er forsøkt. De rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter at dersom dupilumab tas i bruk vil man først forsøke optimalisering av pasientens grunnbehandling. Fagmiljøene vil også utarbeide behandlingskriterier. Fagekspertene beskriver at man generelt følger opp behandlingsrespons av ny behandling og avslutter behandling som ikke har effekt, selv om det ikke er etablert generelle kriterier for dette. Start- og stoppkriterier, med tydelige krav til eksaserbasjonsfrekvens, kan bidra til å sikre at dupilumab kun brukes av den pasientgruppen som har behov og størst effekt.

DMP understreker at det anslåtte pasientantallet (100 pasienter i år 1 og 550 i år 5) er svært usikkert og også forutsetter at bruk av dupilumab begrenses slik som beskrevet av de rekrutterte medisinske fagekspertene.

Konklusjon

Den innsendte helseøkonomiske modellen inneholder mange usikkerhetsmomenter som er avhengige og påvirker hverandre i ulik grad, noe som gjør det vanskelig å vurdere den totale konsekvensen av både enkeltjusteringer og resultatene som genereres. DMP sin vurdering er lagt på et nivå som ansees hensiktsmessig med tanke på ressursbruk i utredningen og samtidig tilstrekkelig for å belyse prioriteringskriteriene for beslutning. Modellen og forutsetningene kan dermed ikke automatisk aksepteres i andre metodevurderinger. DMP vurderer at spesielt modellering og antakelser rundt eksaserbasjoner og FEV sykdomsforløp totalt sett overestimerer effekten av dupilumab sammenlignet med studieresultater. Resultatet av DMP sin hovedanalyse er svært usikker og IKER er mulig underestimert.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Oppdatering februar 2026: Revidering av budsjettkonsekvensanalysen (Tabell 50 og 52).

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	10
Liste over tabeller	12
Liste over figurer	14
Logg	15
Forkortelser	17
1. Bakgrunn	19
1.1 Oversikt over oppdraget	19
1.1.1 Intervensjon	19
1.1.2 Oppdragsramme	19
1.2 Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)	20
1.3 Behandling av kols i norsk klinisk praksis	21
1.4 Forventet plassering av dupilumab i behandlingsalgoritmen	22
2. Klinisk evidensgrunnlag	24
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	24
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	24
3. Analysemetode og PICO	27
3.1 Problemstilling	27
3.2 Helseøkonomisk modell	27
3.3 Pasientpopulasjon	31
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	31
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	32
3.3.3 Norsk klinisk praksis	32
3.3.4 DMPs vurdering	32
3.4 Intervensjon	34
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	34
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	34
3.4.3 DMPs vurdering	35
3.5 Komparator	36
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	36
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	36

3.5.3 DMPs vurdering	37
3.6 Kliniske utfallsmål	38
3.6.1 Relativ effekt	38
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	64
3.6.3 Livskvalitet	66
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	70
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	70
3.7.2 Administrasjonskostnader	71
3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser	71
3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen	71
3.7.5 CV-hendelser og kostnader	73
4. Analyseresultater	75
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	75
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	75
4.1.2 DMPs hovedanalyse	75
4.1.3 Analyser av usikkerhet	77
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	78
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	79
5. Budsjettberegninger	82
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Dupixent ved kols i Norge	82
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	82
5.3 Budsjettkonsekvenser	83
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	83
5.3.2 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet	83
Referanser	85
Appendiks A: Dokumentasjon av livskvalitet	0
Vedlegg A: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	1
Vedlegg B: Kommentarer fra produsent	2

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	19
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	20
Tabell 3 Oversikt over legemiddelbehandling for pasienter med kols (fra Nasjonal kolsretningslinje (6))....	22
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	24
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	29
Tabell 6: Pasientkarakteristika for ITT-populasjonen i BOREAS- og NOTUS-studiene, samt for samlet populasjon (fra innsendt dokumentasjon).	31
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (innsendt dokumentasjon, (2;13))	34
Tabell 8. Karakteristikker ved standardbehandling (innsendt dokumentasjon, (2;13))	36
Tabell 9: Trippelterapi i Norge – markedsandeler og dosering etablert i den innsendte modellen	36
Tabell 10: Samlet data fra BOREAS- og NOTUS-studiene for endepunkt 2 (Endring i pre-bronkodilator FEV ₁ fra baseline til uke 52).....	38
Tabell 11: Pasientfordeling basert på GOLD alvorlighetsgrad (samlede data fra NOTUS og BOREAS), avhengig av behandling og tid (fra innsendt dokumentasjon)	39
Tabell 12: Årlige overgangssannsynligheter mellom kolsstadier etter behandlingseffekt etablert i grunnanalysen til Sanofi (fra innsendt dokumentasjon; (11), personlig kommunikasjon med Dr. Fenwick). 43	
Tabell 13: Årlige overgangssannsynligheter mellom kolsstadier etter behandlingseffekt etablert i DMP sin hovedanalyse, basert på en analytisk tilnærming (11).	44
Tabell 14 Resultater for primært endepunkt, eksaserbasjoner fra BOREAS og NOTUS (8;9).....	45
Tabell 15: Årlige rater for moderate eller alvorlige kolseksaserbasjoner. Samlet analyse fra BOREAS- og NOTUS-studiene ved uke 52 (fra innsendt dokumentasjon).	45
Tabell 16 Oversikt over rapporterte eksaserbasjoner i BOREAS og NOTUS (samlet, fra innsendt dokumentasjon).....	46
Tabell 17: Årlige eksaserbasjonsrater avhengig av GOLD-alvorlighetsgrad (fra innsendt dokumentasjon). 47	
Tabell 18: Rate ratio for eksaserbasjoner, avhengig av GOLD-alvorlighetsgrad, for dupilumabarmen versus SoC-armen basert på NOTUS og BOREAS, basert på ITT-populasjonen og responderpopulasjonen (fra innsendt dokumentasjon).	48
Tabell 19: Rate ratio for eksaserbasjoner, uavhengig av GOLD-alvorlighetsgrad, for dupilumabarmen vs SoC-armen basert på ITT-populasjonen i BOREAS- og NOTUS-studiene.	51
Tabell 20: Pasientfordeling basert på antall eksaserbasjoner for SoC-armen, uavhengig av kolsstadium, fra BOREAS og NOTUS (Kilde: innsendt dokumentasjon).	51
Tabell 21: Pasientfordeling basert på antall eksaserbasjoner for SoC-armen, avhengig av kolsstadium, fra BOREAS og NOTUS (Kilde: innsendt dokumentasjon).	51
Tabell 22: Justert insidens rate ratio for fremtidige moderate og alvorlige eksaserbasjoner gitt baseline (ingen eksaserbasjoner) og alvorlighet av eksaserbasjonene hos pasienter med eosinofile $\geq 300/\mu\text{L}$ (23). 53	
Tabell 23: Referanserater for moderat og alvorlig eksaserbasjoner avhengig av GOLD-stadier (pasienter uten nylige eksaserbasjoner). (Kilde; Whittaker et al. (23) og justert basert på GOLD ved bruk av Wallace et al. (20)).	54
Tabell 24: Overgangssannsynligheter for SoC-armen (grunnanalysen til Sanofi) (fra innsendt dokumentasjon).....	55
Tabell 25: Overgangssannsynligheter for dupilumabarmen (ITT) (Relative risk vs SoC, grunnanalysen til Sanofi) (fra innsendt dokumentasjon).	56
Tabell 26: Eksaserbasjonsrater i Markov-modellen for moderate og alvorlige eksaserbasjoner i SoC-armen, basert på rater hentet fra Whittaker et al., justert i henhold til GOLD-stadie ved bruk av Wallace et al. og deretter justert basert på IRR-verdier (incidence rate ratios) fra Whittaker et al.	58

Tabell 27: Overgangssannsynligheter for SoC-armen, basert på konverteringen fra rater til sannsynligheter som presentert i grunnanalysen utført av Sanofi (Sanofis analyse), samt DMPs egne konverteringer (DMPs analyse).....	60
Tabell 28: Eksaserbasjonsrater observert i BOREAS- og NOTUS-studien.	61
Tabell 29: Sannsynligheter basert på eksaserbasjonsrater observert i BOREAS- og NOTUS- studiene. ...	61
Tabell 30: Sanofi sin metode for å estimere rate-baserte årlige sannsynligheter, basert på data fra BOREAS- og NOTUS- studiene.....	61
Tabell 31: DMP sin metode for å estimere rate-baserte årlige sannsynligheter. basert på data fra BOREAS- og NOTUS- studiene.	61
Tabell 32: Mortalitetsrater (SMR) ved ulike kolsstadier.	62
Tabell 33: Samlet oversikt over sikkerhetsdata fra BOREAS og NOTUS (fra innsendt dokumentasjon).....	64
Tabell 34: Behandlingsrelaterte uønskede hendelser i den innsendte helseøkonomiske modellen, basert på BOREAS og NOTUS.....	65
Tabell 35: LS gjennomsnittlig endring i SGRQ fra baseline ved 52 uker (13).....	66
Tabell 36: Nyttvekter per kolshelsestadium i Sanofi sin grunnanalyse, for SoC-armen med behandling som koeffisient i regresjonsanalysen (fra innsendt dokumentasjon).	67
Tabell 37: Nyttvekter per kolshelsestadium uten behandling som en koeffisient i regresjonsanalysen (Kilde: Sanofi).....	67
Tabell 38: Nyttetap knyttet til eksaserbasjoner basert på alvorlighetsgrad, og antatt varighet (fra innsendt dokumentasjon).....	68
Tabell 39: Legemiddelkostnader per syklus i den helseøkonomiske modellen (NOK), maksimal AUP uten mva.....	70
Tabell 40: Forekomst av CV-hendelser fra BOREAS- og NOTUS-studiene.	73
Tabell 41: Forekomst av CV-hendelser i Markov-modellen basert på Kunisaki et al. (33).	73
Tabell 42: Fordeling av CV-hendelser i modellen og CV-relaterte enhetskostnader.....	74
Tabell 43: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	75
Tabell 44: Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Sanofi sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	76
Tabell 45: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	77
Tabell 46: DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).....	78
Tabell 47: Antatt markedsandelen de første fem årene (Kilde: Sanofi).....	82
Tabell 48: Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	82
Tabell 49: Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Dupixent og ingen behandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	83
Tabell 50: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av dupixent til behandling av ukontrollert kols (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	83
Tabell 51: Gjennomsnittlige utgifter knyttet til helse- og omsorgstjenesten samlet per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Dupixent og ingen behandling. Maksimal AUP inkl. mva. Udiskontert.....	84
Tabell 52: Forventet budsjettvirkning for helse- og omsorgstjenesten av Dupixent til behandling av ukontrollert kols (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	84
Tabell 53: Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Sanofi, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	0
Tabell 54: Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Sanofi, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	0

Liste over figurer

Figur 1: Beslutningstreet i modellen, den innledende behandlingsperioden (52 uker).....	28
Figur 2: Markov-modell struktur.....	29
Figur 3 Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV ₁ -verdi (liter) for hvert måletidspunkt (samlet resultater fra BOREAS- og NOTUS-studiene) (fra innsendt dokumentasjon)	39
Figur 4 Endring i SGRQ fra baseline i ITT-populasjonen i BOREAS-studien ((13) Figur 16).....	66

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	28-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-10-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	23-04-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	02-04-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	20-03-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	05-06-2025
Rapport ferdigstilt	22-01-2026
Total tid hos DMP ¹	274 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	95 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	179 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Annette Kristiansen	Helse Sør-Øst
Rune Nielsen	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ane Funderud	Saksutreder	Seniorrådgiver
Celine Gilberg	Saksutreder	Rådgiver
Håvard Haugnes	Saksveileder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Har godkjent endelig rapport	Fungerende enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BMI	Body mass index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease / kols
CV	Cardiovascular / Kardiovaskulær
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DRG	Diagnoserelaterte grupper
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	5-dimension European Quality of life questionnaire, 3-level
EQ-5D-5L	5-dimension European Quality of life questionnaire, 5-level
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum i det første sekund
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICS	Inhalert kortikosteroid
IKER	Inkrementell kostnad-effekt ratio
ITT	Intention-to-treat
Kols	Kronisk obstruktiv lungesykdom
LABA	Langtidsvirkende beta ₂ -agonist
LAMA	Langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist
LY	Life-years
MMRM	Mixed-effect Model with Repeated Measures
MRC	Medical Research Council Scale
MVA	Merverdiavgift
OR	Odds Ratio
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomized controlled trial
RWE	Real world evidence
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire

SD	Standard deviation
SE	Standard error
SoC	Standard of Care / Standardbehandling
UK	Storbritannia

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at dupilumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk mot kols, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Dupilumab (Dupixent)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Dupixent er indisert som tilleggsbehandling hos voksne med ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) karakterisert ved forhøyede eosinofilverdier i blodet i en kombinasjon med en inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller i en kombinasjon med en LABA og en LAMA dersom ICS er uegnet.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for dupilumab	- Atopisk dermatitt (ID2019 082 (voksne), ID2019 015 (12-17 år), ID2020 036 (6-11 år) og ID2023 059 (0,5-6 år)), besluttet innført med vilkår hos alle aldersgrupper - Astma (ID2018 101 (fra 12 år), ID2021 121, (6-11 år)), besluttet innført med vilkår hos begge aldersgrupper - Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP) (ID2019 068), besluttet innført med vilkår - Prurigo nodularis (PN) (ID2022 114), besluttet innført med vilkår - Eosinofil øsofagitt (EoE), ennå ikke anmodet av firma Detaljerte indikasjonstekster finnes i preparatomtalen (2).
Virkningsmekanisme	Rekombinant antistoff som hemmer interleukin-4- og interleukin-13-signalering. IL-4 og IL-13 er viktige drivere av sykdommer der type 2 inflammasjon er involvert, inkludert kols.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose av dupilumab for voksne pasienter er 300 mg gitt annenhver uke via subkutan injeksjon. Leveres i ferdigfylt penn/sprøyte som pasienten kan sette selv etter opplæring. Langtidsbehandling.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse som fikk markedsføringstillatelse 28. juni 2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_046 En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for dupilumab (Dupixent) til voksne som tilleggsvedlikeholdsbehandling ved ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) karakterisert ved forhøyede eosinofiler i blodet på en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller på en kombinasjon av en LABA og en LAMA hvis ICS ikke er passende. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne med ukontrollert eosinofil kols som behandles med LAMA, LABA i tillegg til ICS hvis egnet	3.3
Intervensjon	Dupilumab i kombinasjon med LAMA + LABA +/- ICS	3.4
Komparator	LAMA + LABA +/- ICS	3.5
Utfallsmål	Antall årlige eksaserbasjoner, FEV ₁ , OS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

Dokumentasjonen baserer seg hovedsakelig på to randomiserte, placebokontrollerte dobbeltblinde fase III-studier med likt studiedesign, BOREAS og NOTUS, som inkluderte henholdsvis 939 og 953 pasienter. Dupilumab eller placebo ble gitt som tilleggsbehandling til LAMA, LABA og ICS hvis egnet, til pasienter med ukontrollert eosinofil kols.

1.2 Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)

Kols er en heterogen kronisk lungesykdom som karakteriseres av luftveissymptomer som tung pust, hoste og slimproduksjon og vedvarende og ofte progressiv luftveisobstruksjon. Mange opplever episodiske forverringer kalt eksaserbasjoner.

Symptomene utvikles gradvis over flere år, og mange med milde symptomer er ikke klar over at de har sykdommen, men tilpasser aktivitetsnivået gradvis etter lungefunksjonen. Ettersom sykdommen blir mer alvorlig oppleves tung pust også ved hvile, og pasientene kan også oppleve tretthet, forstyrret søvn og angst. Personer med kols har økt risiko for flere ulike komorbiditeter slik som muskelatrofi, osteoporose, kardiovaskulære sykdommer (hjerteinfarkt, hjerneslag og arteriell hypertensjon), lungekreft, diabetes, overvekt, angst, depresjon, periodontitt og underernæring. En del pasienter med astma utvikler etter hvert kols i tillegg, spesielt ved samtidig røyking. Lungesykdommer, inkludert kols, er den fjerde hyppigst registrerte dødsårsaken i Norge, basert på tall fra 2021 (3). Kols medfører dermed tapte leveår i befolkningen samt helsetap som følge av kroniske symptomer over mange år.

Både gener og miljø er involvert i sykdomsutviklingen. De viktigste medvirkende miljøfaktorene er tobakksrøyk og inhalasjon av luftveisirriterende partikler eller gasser fra blant annet luftforurensing, som gir kronisk inflammasjon i luftveiene og medførende destruktive endringer som gir luftveisobstruksjon og overproduksjon av slim. Type 2-inflammasjon, med økt nivå av eosinofile granulocytter og type 2 cytokiner som IL-4, -5 og -13, anslås å ha en viktig rolle i sykdomsutviklingen hos rundt en tredjedel av kolspatientene (4). Eosinofili er forbundet med høyere risiko for forverringer, og alvorligere forverringer (5).

Høye eosinofilverdier gir også generelt bedre effekt av ICS (inhalerte kortikosteroider) og biologisk behandling rettet mot type 2-inflammasjon.

I henhold til nasjonal faglig retningslinje for kols (6) bør diagnosen stilles når en pasient har

- kroniske luftveissymptomer eller gjentatte bronkitter/nedre luftveisinfeksjoner, og samtidig
- luftveisobstruksjon definert som ratio mellom postbronkodilatorisk forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV_1) og forsert vital kapasitet (FVC) under nedre normalgrense (lower limit of normal, LLN) ved minst to spirometrimålinger i stabil fase, det vil si ingen forverring siste fire uker. Referanseverdier fra Global Lung Initiative (GLI-2012) for LLN for FEV_1/FVC benyttes.

Grad av luftveisobstruksjon kan deles inn i fire alvorlighetsnivåer i henhold til GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (7):

GOLD 1 (mild):	$FEV_1 > 80$ % av forventet normalverdi
GOLD 2 (moderat):	FEV_1 50-80 % av forventet normalverdi
GOLD 3 (alvorlig):	FEV_1 30-50 % av forventet normalverdi
GOLD 4 (svært alvorlig):	$FEV_1 < 30$ % av forventet normalverdi

I vurderingen av alvorlighetsgraden av kols ved oppfølging av den enkelte pasient over tid i Norge anbefales det at man ser på følgende faktorer i tillegg til FEV_1 -nivå som beskrevet i Veileder for kols fra Norsk forening for lungemedisin (5):

- **Symptombelastning** ved hjelp av validert spørreskjema som CAT (COPD Assessment Test) eller CCQ (Clinical COPD Questionnaire).
- Antall og type **forverring**er siste år
 - Mild forverring: lett symptomøkning med behov for bronkodilator
 - Moderat forverring: betydelig symptomøkning og behandling med prednisolon/antibiotika
 - Alvorlig forverring: behov for sykehusinnleggelse
- **Komorbide tilstander**
- **Respirasjonssvikt** (oksygenmetning i blodet)

Det anslås at 6-7 % av befolkningen over 40 år i Norge har kols (3), dvs. nesten 200 000 personer. Andelen har gått ned de siste årene, hovedsakelig pga. færre røykere, men antallet kolspasienter vil likevel øke framover fordi antallet eldre i befolkningen øker. Tidligere hadde flere menn enn kvinner kols, men kjønnsandelene er nå tilnærmet like. Hvor mange kolspasienter som er aktuelle for behandling med dupilumab er usikkert. Godkjent indikasjon er begrenset til pasienter med eosinofil ukontrollert kols som allerede bruker standardbehandling, dvs. LABA+LAMA+/- ICS, som ifølge de rekrutterte medisinske fageksperter utgjør en liten og begrenset gruppe pasienter.

1.3 Behandling av kols i norsk klinisk praksis

Behandling med legemidler gis for å lindre symptomer, øke funksjonsnivå og livskvalitet, og redusere hyppighet av forverring. Medikamentell behandling er et supplement til røykeslutt, trening/rehabilitering og vaksinasjon mot influensa og pneumoni og behandling av komorbiditeter. God pasientopplæring er et viktig grunnlag for egeninnsats og egenbehandling.

Legemiddelbehandlingen innføres trinnvis og starter med korttidsvirkende beta 2-agonister eller muskarinantagonister (SABA/SAMA) ved symptomer av og til, se Tabell 3, hentet fra Nasjonalt handlingsprogram for diagnostisering og behandling av kols (6). Ved daglige symptomer eller hyppige forverring, dvs. minst to moderate forverring eller minst én sykehusinnleggelse årlig kan langtidsvirkende beta 2-agonister (LABA) og muskarinantagonister (LAMA) legges til. Ved fortsatt utilstrekkelig effekt kan inhalasjonssteroider (ICS) legges til (trinn 4) etter vurdering av følgende tre kriterier:

- mer enn 2 forverringar (eller 1 sykehusinnleggelse) årlig
- eosinofili (> 300 celler/ μ l)
- lav FEV_1 (< 50 % av forventet verdi).

Ved behandling av kolspasienter som også har astma, skal anbefalt behandling for astma være utgangspunkt, der basisbehandlingen er inhalasjonssteroider.

Tabell 3 Oversikt over legemiddelbehandling for pasienter med kols (fra Nasjonal kolsretningslinje (6))

Behandling med legemidler			
Trinn 1	• Symptomer av og til	-->	SABA ved behov, eventuelt før anstrengelse
Trinn 2	Daglige symptomer/forverringar: • Monitorer med mMRC, CAT eller CCQ. • Dokumenter forverringar	-->	LAMA eller LABA
Trinn 3	Fortsatt daglige symptomer/forverringar: • Monitorer med mMRC, CAT eller CCQ. • Dokumenter forverringar	-->	LAMA og LABA
Trinn 4	Fortsatt daglige symptomer/forverringar: • Monitorer med mMRC, CAT eller CCQ. • Dokumenter forverringar Vurder følgende tre kriterier før ICS: 1. Forverringar ≥ 2/år eller innleggelse ≥ 1/år 2. Eosinofili > 300 celler/mikroliter 3. Lav $FEV_1 < 50$ % av forventet verdi	-->	LABA/ICS eller LAMA/LABA/ICS
Alle trinn	• Sjekk inhalasjonsteknikk og etterlevelse, følg lungefunksjon • Revurder indikasjon for faste legemidler		
Manglende effekt^a	• Revurder diagnose, vurder henvisning til lungelege		

^avurdert ved symptomskår og forverringar. Forkortelser brukt i tabellen: CAT - COPD Assessment Test; CCQ - Clinical COPD Questionnaire; FEV_1 - forsert ekspiratorisk volum første sekund; ICS - inhalasjonssteroider; LABA - langtidsvirkende beta-2-agonist; LAMA - langtidsvirkende muskarinantagonist; mMRC - modified Medical Research Council Scale; SABA – korttidsvirkende beta-2-agonist

Roflumilast er et annet legemiddel som brukes hos kolspasienter med kronisk bronkitt (produktiv hoste mer enn tre måneder de to siste årene), men har ingen utstrakt bruk. Vedlikeholdsbehandling med azitromycin har vært brukt for å redusere antall forverringar, men anbefales ikke i dagens norske retningslinjer.

1.4 Forventet plassering av dupilumab i behandlingsalgoritmen

Dupilumab er et biologisk legemiddel som hemmer signalering via IL-4/IL-13, og dermed hemmer type 2-inflammasjon og er indisert hos kolspasienter med høye eosinofilverdier. Det er per i dag ikke innført andre biologiske legemidler til pasienter med kols, eller legemidler spesifikt til kols med type 2-inflammasjon, men det finnes legemidler under utvikling. En indikasjonsutvidelse til å omfatte kols for IL-5-hemmeren

mepolizumab, som også hemmer type 2-inflammasjon, er under vurdering av europeiske legemiddelmyndigheter.

I henhold til indikasjonstekst og innspill fra medisinske fageksperter vil dupilumab gis som tilleggsbehandling hos kolspasienter med kronisk bronkitt som har utilstrekkelig effekt av dagens behandling, dvs. etter trinn 4 i behandlingsstigen som er beskrevet i kapittel 1.3, hos pasienter med eosinofil kols (> 300 celler/ μ l) som fortsatt har daglige symptomer og opplever forverring til tross for trippelbehandling med LAMA/LABA/ICS, evt. LAMA/LABA hvis ICS ikke er egnet. Disse utgjør ifølge de medisinske fagekspertene en liten og avgrenset gruppe av kolspasientene. Dersom dupilumab innføres vil det kun gis etter at pasientens eksisterende behandling er forsøkt optimalisert i spesialisthelsetjenesten.

DMPs konklusjon om komparator

Dupilumab vil gis i tillegg til dagens standardbehandling (LAMA/LABA+/-ICS) hos pasienter med ukontrollert eosinofil kols. Ingen behandling i tillegg til LAMA/LABA+/-ICS er derfor mest relevant som komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Innsendt dokumentasjon fra Sanofi er basert på de to randomiserte placebokontrollerte studiene BOREAS og NOTUS med lignende studiedesign med en samlet studiepopulasjon på 1 892 pasienter som lå til grunn for indikasjonsutvidelsen av dupilumab. Sanofi har derfor ikke sendt inn systematiske litteratursøk for å identifisere dokumentasjon på effekt og sikkerhet.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

BOREAS (8)	
Studie ID	NCT03930732
Design	Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert fase III-studie
Studielokasjon	Multinasjonal, med deltakere fra Øst-Europa (33,4 %), Vest-Europa (28,4 %), Latin-Amerika (24,0 %) og Asia (14,2 %)
Populasjon	Viktigste inklusjonskriterier: • alder 40–80 år • ukontrollert kols (dvs. ≥ 2 moderate eller ≥ 1 alvorlig forverring det siste året og MRC ≥ 2), • moderat til alvorlig luftveisobstruksjon (dvs. post-BD FEV₁ > 30 % til ≤ 70 % av forventet verdi) • kronisk bronkitt • evident type-2 inflammasjon • etablert bakgrunnsbehandling med LAMA/LABA/ICS (med mindre ICS var kontraindisert) • nåværende eller tidligere røyker Viktigste eksklusjonskriterier: • kolsdiagnose mindre enn 12 måneder før randomisering • nåværende astmadiagnose eller tidligere astmahistorie • betydelig lungesykdom annet enn kols • høyresidig hjertesvikt Stratifiseringsfaktorer var land, ICS-dose (høy dose ICS [ja/nei]), maksimalt 30 % røykere. N = 939 (dupilumab: 468, placebo: 471)
Intervensjon	300 mg dupilumab injisert subkutan annenhver uke i 52 uker (som tilleggsbehandling til LAMA+LABA+/-ICS)
Komparator	Placebo injisert subkutan annenhver uke i 52 uker (som tilleggsbehandling til LAMA+LABA+/-ICS)
Primært endepunkt	Antall årlige moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner sammenlignet med placebo
Viktige sekundære endepunkter	• Endring i pre-bronkodilator (pre-BD) FEV₁ fra baseline til uke 12 • Endring i pre-BD FEV₁ fra baseline til uke 52 • Endring fra baseline til uke 52 i SGRQ total score

	• Andel pasienter med SGRQ-scoreforbedring fra baseline ≥ 4 poeng ved uke 52 • Endring i pre-BD FEV₁ fra baseline til andre uker enn 12 og 52 (dvs. uker 2, 4, 8, 24, 36 og 44) • Endring i post-BD FEV₁ fra baseline til uke 2, 4, 8, 12, 24, 36 og 52 • Endring i forsert ekspiratorisk flow (FEF) 25-75 % fra baseline til uke 2, 4, 8, 12, 24, 36, 44 og 52 • Årlig rate av alvorlige kolsforverring sammenlignet med placebo i løpet av behandlingsperioden på 52 uker • Tid til første moderate eller alvorlige kolsforverring sammenlignet med placebo i løpet av behandlingsperioden på 52 uker
Observasjonstid	52 uker behandling + 12 uker oppfølging
Datakutt	8. februar 2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
NOTUS (9)	
Studie ID	NCT04456673
Design	Randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert fase III-studie
Studielokasjon	Multinasjonal, med deltakere fra Øst-Europa (43,3 %), Latin-Amerika (30,6 %), Vest-Europa (26,1 %) og Asia (14,2 %).
Populasjon	Viktigste inklusjonskriterier: • alder 40–85 år • ukontrollert kols (dvs. ≥ 2 moderate eller ≥ 1 alvorlig forverring det siste året og MRC ≥ 2), • moderat til alvorlig luftveisobstruksjon (dvs. post-BD FEV₁ > 30 % til ≤ 70 % av forventet verdi) • kronisk bronkitt • evident type-2 inflammasjon • etablert bakgrunnsbehandling med LAMA/LABA/ICS (med mindre ICS var kontraindisert) • nåværende eller tidligere røyker Viktigste eksklusjonskriterier: • kolsdiagnose mindre enn 12 måneder før randomisering • nåværende astmadiagnose eller tidligere astmahistorie • betydelig lungesykdom annet enn kols • høyresidig hjertesvikt Stratifiseringsfaktorer var land, ICS-dose (høy dose ICS [ja/nei]), røykestatus (nåværende/tidligere), maksimalt 30 % røykere. N = 953 (dupilumab: 470, placebo: 465)
Intervensjon	300 mg dupilumab injisert subkutan annenhver uke i 52 uker (som tilleggshandling til LAMA+LABA+/-ICS)
Komparator	Placebo injisert subkutan annenhver uke i 52 uker (som tilleggshandling til LAMA+LABA+/-ICS)
Primært endepunkt	Antall årlige moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner sammenlignet med placebo

Viktige sekundære endepunkter	• Endring i pre-bronkodilator (pre-BD) FEV₁ fra baseline til uke 12 • Endring i pre-BD FEV₁ fra baseline til uke 52 • Endring fra baseline til uke 52 i SGRQ total score • Andel pasienter med SGRQ-scoreforbedring fra baseline ≥ 4 poeng ved uke 52 • Endring i pre-BD FEV₁ fra baseline til andre uker enn 12 og 52 (dvs. uker 2, 4, 8, 24, 36 og 44) • Endring i post-BD FEV₁ fra baseline til uke 2, 4, 8, 12, 24, 36 og 52 • Endring i forsert ekspiratorisk flow (FEF) 25-75 % fra baseline til uke 2, 4, 8, 12, 24, 36, 44 og 52 • Årlig rate av alvorlige kolsforverring sammenlignet med placebo i løpet av behandlingsperioden på 52 uker • Tid til første moderate eller alvorlige kolsforverring sammenlignet med placebo i løpet av behandlingsperioden på 52 uker
Observasjonstid	52 uker behandling + 12 uker oppfølging
Datakutt	29. september 2023 NOTUS ble stoppet tidlig basert på at det primære endepunktet ble nådd ved en planlagt interimanalyse. På tidspunktet for interimanalysens datakutt hadde de første 721 deltakerne som ble randomisert (placebo: 359, dupilumab: 362) nådd uke 52. ITT-populasjonen (N=935) ble brukt til å analysere forverring og sekundære effektivitetsendepunkter ved uke 12. Populasjonen "ITT med mulighet til å nå uke 52" (N=721) ble brukt til å analysere sekundære endepunkter ved uke 52.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

MRC, Medical Research Council Scale, BD, bronkodilator, SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire

Relevante pågående studier

Firma har ikke oppgitt at det pågår studier av dupilumab ved kols som er relevante for metodevurderingen.

DMPs vurdering

BOREAS og NOTUS ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av dupilumab, og er randomiserte fase 3-studier vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra studiene kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av dupilumab, har Sanofi levert en kostnad-per-QALY analyse hvor dupilumab som tilleggsbehandling til standard behandling (*eng. standard of care, SoC*) sammenlignes med SoC for voksne pasienter med ukontrollert eosinofil kols. SoC er en kombinasjon av LABA+LAMA+/-ICS. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av ukontrollert kols.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen benytter en hybridmodell som kombinerer et beslutningstre og en Markov-modell. Det første året i modellen, den innledende behandlingsfasen, er et beslutningstre, mens en Markov-modell dekker resten av tidshorisonten.

Modellen består av 12 helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier, og disse tilstandene er strukturert likt mellom beslutningstreet og Markov-modellen (Figur 1 og Figur 2). Modellen deler først pasientene inn i fire kolsstadier etter grad av luftveisobstruksjon, klassifisert i henhold til GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) (7):

- **Mild kols (GOLD 1):** $FEV_1 \geq 80\%$ av forventet verdi
- **Moderat kols (GOLD 2):** $FEV_1 \geq 50\%$ og $< 80\%$ av forventet verdi
- **Alvorlig kols (GOLD 3):** $FEV_1 \geq 30\%$ og $< 50\%$ av forventet verdi
- **Svært alvorlig kols (GOLD 4):** $FEV_1 < 30\%$ av forventet verdi

Forventet verdi er definert for en frisk person med tilsvarende alder, kjønn og vekt.

Innen hvert kolsstadium i modellen deles pasientene videre inn basert på alvorligheten av eksaserbasjoner de opplever. En eksaserbasjon er karakterisert som en akutt forverring av symptomer, og kategoriseres i modellen som følger:

- **Mild eksaserbasjon:** Lett økning i symptomer med behov for økt bronkodilaterende behandling.
- **Moderat eksaserbasjon:** Betydelig forverring av symptomer som krever behandling med systemiske glukokortikoider, antibiotika eller begge deler, uten behov for sykehusinnleggelse.
- **Alvorlig eksaserbasjon:** En kraftig forverring av symptomer som fører til sykehusinnleggelse, akutt medisinsk behandling eller som resulterer i dødsfall.

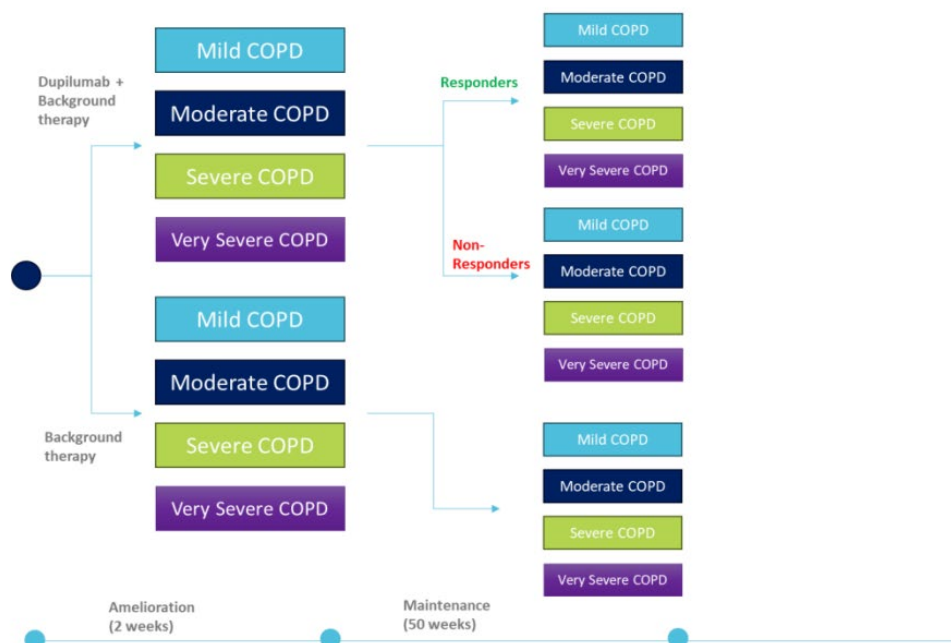
I den innsendte modellen er milde eksaserbasjoner regnet som ingen eksaserbasjoner. Moderate og alvorlige eksaserbasjoner er videre fordelt basert på antall eksaserbasjoner (1, 2 eller 3 eller flere), for å reflektere at flere eksaserbasjonshendelser kan oppstå i løpet av et år (sykluslengden). Dette er nærmere beskrevet og vurdert i 3.6.1.2.5. I tillegg er eksaserbasjonshistorikk integrert i modellen, ved at overgangene mellom helsestadier i Markov-modellen er avhengig av alvorlighetsgrad og antall eksaserbasjoner i foregående år, kapittel 3.6.1.2.6.

Pasientene kan bevege seg til den absorberende helsetilstanden «Død» fra enhver annen helsetilstand i modellen. Mortalitet kan skyldes enten naturlig dødelighet eller sykdomsspesifikk dødelighet i den innsendte modellen.

Beslutningstre

Beslutningstreet representerer det første året i modellen (Figur 1) med tidsperiode lik behandlingsperioden i de kliniske studiene. Beslutningstreet er delt inn i to faser. Den første fasen, de første to ukene, er en forbedringsfase, der det skjer en ny fordeling av pasientene i helsetilstander ved uke 2. Fase to anses som en stabiliseringsfase, der pasientene forblir i sin helsetilstand fra uke 2 til 52. Hovedgrunnen for å inkludere

et beslutningstre det første året i modellen, er ifølge Sanofi for å samsvare med studiene hvor pasientene opplevde en forbedring i FEV₁-nivå ved oppstart av behandlingsperioden. Overgangene mellom helsetilstander og utfallet i beslutningstreet avhenger av hvilken behandlingsarm pasienten tilhører, FEV₁-nivå og eksaserbasjonsalvorlighet og -antall.

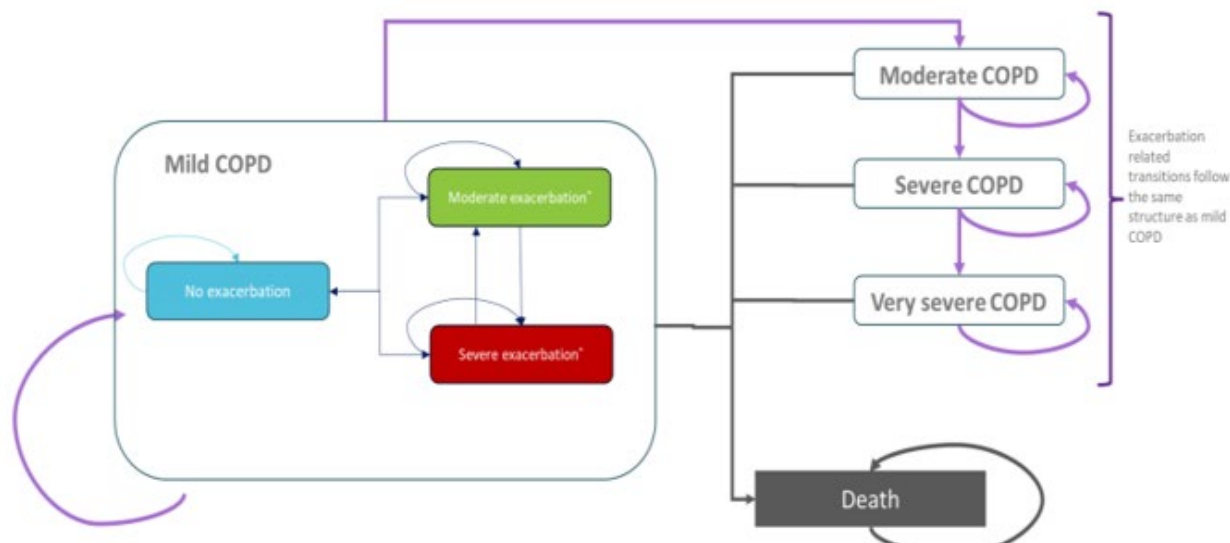


Figur 1: Beslutningstreet i modellen, den innledende behandlingsperioden (52 uker).

Markov-modell

Etter beslutningstreet benyttes en Markov-modell for å simulere kliniske og økonomiske utfall i resten av tidshorisonten (Figur 2). Pasientfordelingen mellom ulike helsestadier ved start av Markov-modellen er basert på utfallet av beslutningstreet ved uke 52. Sykluslengden er 1 år med en tidshorisont som strekker seg over hele pasientens liv (opptil 100 år). I løpet av hver syklus kan pasientene oppleve endring i kolsstadium (FEV₁-nivå), alvorlighet av eksaserbasjoner, antall eksaserbasjoner, uønskede hendelser, ressursbruk, kardiovaskulære (CV)-hendelser og død.

I den innsendte Markov-modellen kan pasientenes kolsalvorlighet (FEV₁) kun forverres over tid, ikke bedres. Innen hvert FEV₁-stadium kan pasientene oppholde seg i ett av syv nivåer for eksaserbasjoner, som kombinerer alvorlighetsgrad (ingen/mild, moderat eller alvorlig) og antall eksaserbasjoner (1, 2 eller ≥ 3). Overgangene mellom helsestadier i Markov-modellen er knyttet til FEV₁-nivå og eksaserbasjoner.



Figur 2: Markov-modell struktur.

Seponering

Modellen inkluderer en stoppregel ved slutten av beslutningstreet, som definert og vurdert i kapittel 3.6.1.2.4, hvor pasienter kun i dupilumabarmen blir delt inn i behandlings-respondere og ikke-respondere. Ikke-respondere går over til SoC-armen. I tillegg til stoppregelen har Sanofi lagt inn en årlig sannsynlighet for å seponere behandling med dupilumab, forklart og vurdert i kapittel 3.4. Pasienter som seponerer dupilumab blir flyttet over til SoC-behandling.

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Hybridmodell (beslutningstre etterfulgt av en Markov-modell)
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	1 år (Markov-modell)
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader ut tidshorisonten
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

DMPs vurdering

FEV₁-helsestadiene er delt inn i 4 ulike nivåer, GOLD 1-4, definert i henhold til GOLD-retningslinjene, som benyttes i norsk klinisk praksis og er beskrevet i kapittel 1.2. De rekrutterte medisinske fagekspertene er enig i at FEV₁ er en viktig prediktor for eksaserbasjoner på populasjonsnivå, selv om det ikke nødvendigvis er en god prediktor på individnivå. FEV₁ måles ved spirometri, hvor pasienten tømmer lungene helt etter maksimal innpust. FEV₁ er volumet som pustes ut det første sekundet, og flere faktorer som dagsform og erfaring kan påvirke målingen.

DMP vurderer det som hensiktsmessig å inkludere både FEV₁-nivå, alvorlighet av eksaserbasjoner og antall eksaserbasjoner i modellen i samsvar med innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene.

Videre samsvarer den generelle modellstrukturen og helsestadiene med helseøkonomiske modeller som tidligere er benyttet i metodevurderinger av blant annet astma (10), samt i mer generelle metodevurderinger av kols (11;12).

DMP legger til grunn samme modellstruktur som Sanofi. Modellen er kompleks og omfatter en rekke parametere, antagelser og justeringer basert på både eksterne kilder og studiedata. Det er derfor utfordrende å vurdere om modelleringen er konsistent og rimelig, og om den samsvarer med studieresultater og sykdomsforløp og dermed gir troverdige og beslutningsrelevante resultater. Sanofi har gjort flere metodiske valg som medfører høy grad av usikkerhet, hvor flere valg fremstår som inkonsistente og fordelaktige for dupilumab. DMP har gjennomført nødvendige justeringer, som forklares i kapittel 3.6.1.

DMP vurderer at livslang tidshorisont er hensiktsmessig og i samsvar med DMP sine retningslinjer, og legger til grunn det samme som Sanofi. Det samme gjelder diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings. Årlig sykluslengde medfører behov for tilpasninger i modellen som tar høyde for at hendelser kan inntreffe gjentatte ganger innenfor hver syklus. Dette taler for at en kortere sykluslengde kunne vært mer hensiktsmessig. Samtidig erkjenner DMP at flere input-verdier i modellen fra eksterne kilder er basert på årlige rater. DMP legger til grunn samme sykluslengde som firma.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at strukturen i den innsendte helseøkonomiske modellen generelt er hensiktsmessig for å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, og til å belyse kostnadseffektiviteten av dupilumab, for pasienter med ukontrollert kols. Det er imidlertid knyttet betydelig usikkerhet til metodiske valg gjort i modellen, noe som reduserer troverdigheten til modellens resultater. Dette diskuteres videre i kapittel 3.6.1.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er akseptabel.

Post-bronkodilator FEV₁ (liters)	1.41±0.47	1.39±0.47	1.46±0.50	1.43±0.49	1.4±0.5	1.3±0.5
% av forventet verdi	50.6±13.0	50.6±13.3	50.7±12.6	49.5±12.6	NA	NA
Post-bronkodilator FEV₁/FVC ratio	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1
SGRQ total score	48.4±17.8	48.4±17.0	51.1±16.5	52.0±17.5	49,5±17,2	50,2±17,4
E-RS-COPD total score	13.0±6.9	12.9±7.2	13.3±7.2	13.4±6.7	13,2±7,1	13,2±7,0

E-RS:COPD, Evaluating Respiratory Symptoms in COPD, SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire, NA, ikke tilgjengelig

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i BOREAS- og NOTUS-studiene. Kjønnssfordeling i modellen er imidlertid antatt å være 50/50 for å samsvare med norsk klinisk praksis.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Aktuelle pasienter i Norge er, ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene, pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av behandling i behandlingstrinn 4 i henhold til norske retningslinjer, dvs. LAMA, LABA og evt. ICS. Som alltid ved ytterligere behandlingsbehov vil optimalisering av eksisterende behandling være forsøkt først. Før trinn 4-behandling startes, skal følgende kriterier vurderes ifølge retningslinjene (6):

1. minst to årlige forverringer, eller minst én som krevde innleggelse
2. eosinofile granulocytter over 300/μl blod
3. lav FEV₁, dvs. < 50 % av forventet verdi.

Det gjøres en totalvurdering av kriteriene, slik at ikke alle tre kriteriene må være oppfylt. I tillegg til FEV₁ ser man i større grad enn før på totalbildet, og inkluderer eksaserbasjoner og vurdering av symptombyrde, f.eks. ved hjelp av symptomskåringsverktøy som MRC og CAT.

Det er omtrent like mange kvinner og menn som har kols i Norge. Ifølge de medisinske fagekspertene er nesten alle røykere eller tidligere røykere, i alle fall blant pasienter som har klinisk betydningsfull kols slik som pasienter som er aktuelle for dupilumab.

3.3.4 DMPs vurdering

Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene, vurderer DMP at inklusjonskriteriene i studien trolig vil resultere i en lignende populasjon som de norske pasientene som er aktuelle for behandling med dupilumab. De medisinske fagekspertene tenker at de norske pasientene muligens er litt eldre enn gjennomsnittlig alder i studien som var 65 år, men antar at 65 år er en rimelig antakelse for alder ved start av dupilumabbehandling. Røykehistorie, som i gjennomsnitt var 40 pakkeår for studiepasientene, og at alle er nåværende eller tidligere røykere, antas også å være representativt. 40 pakkeår betyr at man har røykt en 10-pakning røyk daglig i 40 år eller tilsvarende, f.eks. to pakker daglig i 20 år.

Kjønnssfordelingen er i modellen satt til 50 % menn i henhold til norsk klinisk praksis, mens studiepopulasjonen besto av 67 % menn. Kvinner utvikler generelt litt mer alvorlig kolssykdom med flere eksaserbasjoner, men subgruppeanalyser tyder ikke på at kjønn har mye å si for effekten av dupilumab (13). DMP antar derfor at kjønnsforskjellen vil ha liten betydning for effektestimaterne. Kjønnssfordelingen vil imidlertid påvirke den generelle mortaliteten i modellen, ettersom menn generelt har høyere dødelighet enn

kvinner. Siden mortalitet inngår som en viktig variabel i modellen, legger DMP til grunn den samme kjønnsfordelingen som Sanofi har valgt, for å samsvare med innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene og norsk klinisk praksis.

Det er vanskelig å avgjøre hvor representative studiepasientene er når det gjelder sykdommens alvorlighetsgrad, dvs. FEV₁-nivå og eksaserbasjonsfrekvens, som er sentrale inputverdier i den helseøkonomiske modellen. Antall eksaserbasjoner i Sanofi sin grunnanalyse er hentet fra perioden før studiestart. Eksaserbasjonshyppigheten gikk betydelig ned i studieperioden, også i placeboarmen, noe som kan skyldes bedre pasientoppfølging i en studiesetting. Det kan i tillegg skyldes covid-19-pandemien som startet i løpet av studieperioden, med generelt færre luftveisinfeksjoner. DMP er enig med Sanofi i at eksaserbasjonsfrekvensen fra studieperioden (ca. 1 per år i placeboarmen) er for lav, da dette er lavere enn det som anses som ukontrollert kols med behandlingsbehov. Frekvensen hos studiepasientene i året før studiestart kan imidlertid være for høy, hvis de norske pasientene får bedre oppfølging av grunnbehandlingen enn studiepasientene hadde året før studien. I Norge vil dupilumab gis i spesialisthelsetjenesten etter en grundig vurdering, og først etter at grunnbehandlingen er forsøkt optimalisert, ifølge de medisinske fagekspertene. Det var ikke et krav til optimalisering av grunnbehandlingen for å bli inkludert i studiene, og vi vet ikke om noen av studiepasientene kunne fått tilstrekkelig effekt ved at grunnbehandlingen ble optimalisert. Det er derfor mulig at deler av studiepopulasjonen ikke ville vært aktuelle for behandling med dupilumab i norsk klinisk praksis. Om fordelingen av moderate og alvorlige eksaserbasjoner er representativ er også vanskelig å vite. Eksaserbasjonsrater etablert i modellen og videre vurdering av dette er diskutert i kapittel 3.6.1.2.3.

I studiene var pasienter med ulike komorbiditeter ekskludert; astma, betydelig lungesykdom utenom kols og høyresidig hjertesvikt, og studiepasientene er en selektert gruppe sammenlignet med pasienter i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene har spilt inn at det er mulig at studiepopulasjonen inkluderer pasienter som har astma selv om astmadiagnose var et eksklusjonskriterium. De fremhever at astma er en risikofaktor for å utvikle kols, og at begge diagnosene er karakterisert av utstrakt underdiagnostisering. Fagekspertene påpeker at dupilumab generelt har vist større effekt på astma enn kols i kliniske studier, slik at dette vil kunne overestimere effekten observert i studiene.

Studiepasientene måtte ha eosinofilnivå > 300 celler/µl blod for å inkluderes i BOREAS eller NOTUS. Men de kunne retestes opptil tre ganger for å oppnå dette, og ved baselinemålingen ved start av behandlingsperioden hadde 40 % av pasientene en verdi under 300. Eosinofilnivå er generelt en fluktuerende parameter, og blant annet derfor har EMA ikke satt noen grense for eosinofilnivået i indikasjonen for dupilumab (13) utover at pasienten skal ha høye eosinofilnivåer. De medisinske fagekspertene forklarer at en pasient i norsk klinisk praksis regnes for å ha eosinofil kols dersom nivået har vært over 300 celler/µl ved minst én måling. DMP antar derfor at studiepopulasjonen generelt er representativ når det gjelder eosinofilnivå. Subgruppeanalyser viste heller ikke betydelig effektforskjell hos pasienter med nivå under og over 300 celler/µl ved start av studieperioden. Fagekspertene fremhever imidlertid at studiepopulasjonene har påtakelig høyt nivå av eosinofile blodceller, grad av reversibilitet av luftveisobstruksjon og av ekshalert NO, og at dette etter deres erfaring er uvanlig å møte i klinisk praksis.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn det samme som Sanofi.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (innsendt dokumentasjon, (2;13))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	300 mg gitt subkutant annenhver uke	300 mg gitt subkutant annenhver uke	Det antas at dupilumab vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 300 mg gitt subkutant annenhver uke.
Administrasjonsform	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon	Subkutan injeksjon. Selvadministrering (av pasient/omsorgsperson) hos de aller fleste pasienter ifølge rekrutterte medisinske fageksperter.
Behandlingsvarighet	Studien varte i 52 uker. 9,6 % av pasientene avsluttet behandling i løpet av studieperioden.	9,3 % avslutter behandling 1. år, deretter 15 % årlig I tillegg avslutter non-respondere (de som fikk flere alvorlige, evt. moderate, eksaserbasjoner enn året før) behandling etter 52 uker.	Langtidsbehandling. Preparatomtalen angir at seponering av behandling bør vurderes ved manglende respons etter 52 ukers behandling. I klinisk praksis vil behandlingseffekt vurderes individuelt og dupilumab vil avsluttes hos ikke-respondere ifølge medisinske fageksperter.
Relativ doseintensitet (%)	98,4 % compliance i BOREAS-studien	100 %	Det antas høy compliance hos de fleste pasienter da behandlingen kun tas annenhver uke
Samtidig behandling	LAMA+LABA+/- ICS	LAMA+LABA+/- ICS	LAMA+LABA+/- ICS ihht indikasjonstekst

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Dosering

Dosering og doseregimet for dupilumab som benyttes i den helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 7. Dupilumab administreres i kombinasjon med SoC-behandling, som er nærmere beskrevet og vurdert i kapittel 3.5.

Seponering

I den innsendte helseøkonomiske modellen kan pasienter seponere dupilumab på grunn av manglende respons eller av andre årsaker. I grunnanalysen til Sanofi er det antatt at pasienter som seponerer dupilumab overføres til SoC-behandling og modelleres på lik linje med pasienter i SoC-armen. For pasienter i SoC-armen er det antatt at de forblir på behandling gjennom hele modellens tidshorisont, dvs. ingen seponering.

I beslutningstreet er seponering på grunn av manglende respons modellert som en engangshendelse ved utgangen av uke 52. Dette er basert på andelen pasienter som ikke responderte på behandling med dupilumab i BOREAS- og NOTUS- studiene (5,8 %). En beskrivelse og vurdering av seponering på grunn av manglende respons er gitt i kapittel 3.6.1.2.4.

I tillegg til responsvurdering, inkluderer beslutningstreet en seponeringsrate på 9,3 % for å ta høyde for andre årsaker til behandlingsavbrudd, slik som bivirkninger. Denne raten er basert på seponering i ITT-populasjonen fra BOREAS- og NOTUS-studiene. Behandlingsavbrudd skjer som en engangshendelse ved slutten av uke 52.

Behandlingsseponering etter uke 52 i Markov-modellen er basert på RWE fra astmapasienter og uttalelser fra en norsk klinisk ekspert som Sanofi har vært i kontakt med. RWE er Sanofi sine egne data hentet fra hjemmeomsorgstjenester for astmapasienter i Storbritannia over en 3-årsperiode (Innsendt dokumentasjon). Basert på disse dataene har Sanofi satt en årlig seponeringsrate på 15 % i sin grunnanalyse. Sanofi påpeker imidlertid at dette estimatet er usikkert og kan være en underestimert. To scenarioanalyser er utført i den innsendte helseøkonomiske modellen, med en seponeringsrate på 0 % og 20 %.

3.4.3 DMPs vurdering

Dosering og doseregime som benyttes i grunnanalysen til Sanofi er i tråd med preparatomtalen, de kliniske studiene av dupilumab (BOREAS og NOTUS) og anses som representativt for norsk klinisk praksis. DMP legger derfor til grunn det samme doseregime som Sanofi i hovedanalysen.

Seponering

I likhet med Sanofi vurderer DMP det som representativt å benytte studiedata fra BOREAS og NOTUS i beslutningstreet, som også sikrer intern validitet.

DMP vurderer imidlertid at det ikke er rimelig å anta en høyere seponeringsrate fra år 2, basert på data fra en astmapopulasjon. Studiene (BOREAS og NOTUS) viser ingen økende trend i seponeringsratene over tid for kols-pasienter. DMP bruker derfor seponeringsdata fra BOREAS- og NOTUS-studiene gjennom hele tidshorisonten i hovedanalysen.

En svakhet i modellen er at seponeringsratene ikke avhenger av sykdomsprogresjon. Det er rimelig å anta at sykdomsprogresjon og høyere eksaserbasjonsnivåer kan medføre høyere seponeringsrater. På grunn av modellens begrensninger og mangel på data var ikke dette mulig å inkludere.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP justerer den langsiktige seponeringsraten i Markov-modellen, for å samsvare med det som ble observert i BOREAS- og NOTUS-studiene.

3.5 Komparator

Komparator i metodevurderingen er ingen behandling i tillegg til standardbehandling. I dette kapitlet presenteres dagens standardbehandling, som også gis i tillegg til dupilumab.

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved standardbehandling (innsendt dokumentasjon, (2;13))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Legemiddel	LABA+LAMA+ICS: 98,4 % LABA+LAMA: 1,6 % Ca. 30 % av pasientene som får ICS får høydose ICS	LABA+LAMA+ICS Kombinasjonspreparatene Trelegy Ellipta, Trimbow og Trixeo aerosphere, i henhold til markedsandeler i Norge	De aller fleste får LABA+LAMA+ICS
Dosering		1 inhalasjon daglig (Trelegy Ellipta) eller 2 inhalasjoner 2 ganger daglig (Trimbow og Trixeo aerosphere)	Det antas at anbefalt dosering iht. preparatomtalen følges, dvs 1 inhalasjon daglig (Trelegy Ellipta) eller 2 inhalasjoner 2 ganger daglig (Trimbow og Trixeo aerosphere)
Administrasjonsform	Inhalasjon	Inhalasjon	Inhalasjon
Behandlingsvarighet	52 uker	Livsvarig	Livsvarig
Relativ doseintensitet (%)	> 90 % i BOREAS	100 %	Generelt høy grad av non-compliance for kolsbehandling

Trelegy Ellipta inneholder flutikason/umeclidinium/vilanterol, Trimbow inneholder beklometason/formoterol/glykopyrronium og Trixeo aerosphere inneholder budesonid/formoterol/glykopyrronium

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på at både dupilumabarmen og SoC-armen mottar trippelbehandling med LAMA, LABA og ICS (Tabell 9). Markedsandelene for de ulike preparatene er basert på innspill fra klinikere som Sanofi har konsultert, og er tilpasset norsk klinisk praksis. Dette skiller seg derfor fra det som ble gitt i BOREAS- og NOTUS-studiene. I tillegg forutsetter modellen at alle pasienter mottar ICS.

Tabell 9: Trippelterapi i Norge – markedsandeler og dosering etablert i den innsendte modellen

Trippelbehandling (LAMA/LABA/ICS)	Markedsandel	Dosering
Trelegy Ellipta (flutikason/umeclidinium/vilanterol)	27 %	1 inhalasjon daglig
Trimbow (beklometason/formoterol/glykopyrronium)	62 %	2 inhalasjoner 2 ganger daglig
Trixeo aerosphere (budesonid/formoterol/glykopyrronium)	11 %	2 inhalasjoner 2 ganger daglig

Videre antas det at pasienter i SoC-armen forblir på behandling gjennom hele tidshorizonten.

3.5.3 DMPs vurdering

Komparator i den helseøkonomiske modellen er placebo i kombinasjon med trippelbehandling. De ulike kombinasjonspreparater med LAMA, LABA og ICS har lignede kostnadsnivå. DMP legger til grunn markedsandelene som Sanofi har innhentet uten videre vurdering.

Når det gjelder antagelsen om at alle pasienter mottar ICS i modellen, vurderer de rekrutterte medisinske fagekspertene at dette er rimelig, da de aller fleste aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis bruker trippelbehandling.

DMPs konklusjon om komparator.

DMP legger til grunn det samme som Sanofi.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet benyttet i den helseøkonomiske modellen er basert på resultater for ITT-populasjonen fra BOREAS- og NOTUS-studiene. Studiene er presentert i Kapittel 2. I tillegg til de inkluderte studiene er det benyttet andre eksterne kilder, som presenteres i dette kapittelet.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 8. februar 2023 (BOREAS) og 29. september 2023 (NOTUS). For NOTUS var dette forhåndsdefinert interimsanalyse hvor 96 % hadde fullført 52 ukers behandling, mens det for BOREAS var endelig analyse etter 52 ukers behandling.

I den helseøkonomiske modellen inngår samlede effektestimater fra BOREAS- og NOTUS-studiene for eksaserbasjonsrater og FEV₁-nivåer. Sammenhengen mellom den relative effekten i den klinisk dokumentasjon og hvordan denne er modellert i den helseøkonomiske modellen for de ulike utfallsmålene, beskrives og vurderes nærmere i de påfølgende kapitlene. For det primære utfallsmålet i BOREAS og NOTUS, antall moderate og alvorlige eksaserbasjoner i dupilumabarmen sammenlignet med SoC-armen, utdypes dette i kapittel 3.6.1.2. Det sekundære utfallsmålet, som omfatter forskjell i endring i FEV₁ fra baseline mellom behandlingsarmene, er presentert i kapittel 3.6.1.1. I tillegg presenteres eksterne kilder som brukes i modellen i de neste kapitlene.

3.6.1.1 Luftveisobstruksjon (FEV₁)

3.6.1.1.1 FEV₁ og GOLD-stadier

Resultater fra BOREAS- og NOTUS-studiene

Sekundære utfallsmål i BOREAS og NOTUS inkluderte forskjell i endring i FEV₁ fra baseline mellom armene. Ved baseline var gjennomsnittlig FEV₁ ca. 1,4 liter i begge armer i både BOREAS og NOTUS. Etter 12 og 52 uker var LSM (least square mean) forskjell fra baseline i FEV₁ mellom armene hhv. 83 ml (95 % KI 42, 125) og 83 ml (95 % KI 38, 128) i BOREAS, og 82 ml (95 % KI 40, 124) og 62 ml (95 % KI 11, 113) i NOTUS. Forskjellene var relativt stabile fra uke 2 og ut behandlingsperioden (Figur 3).

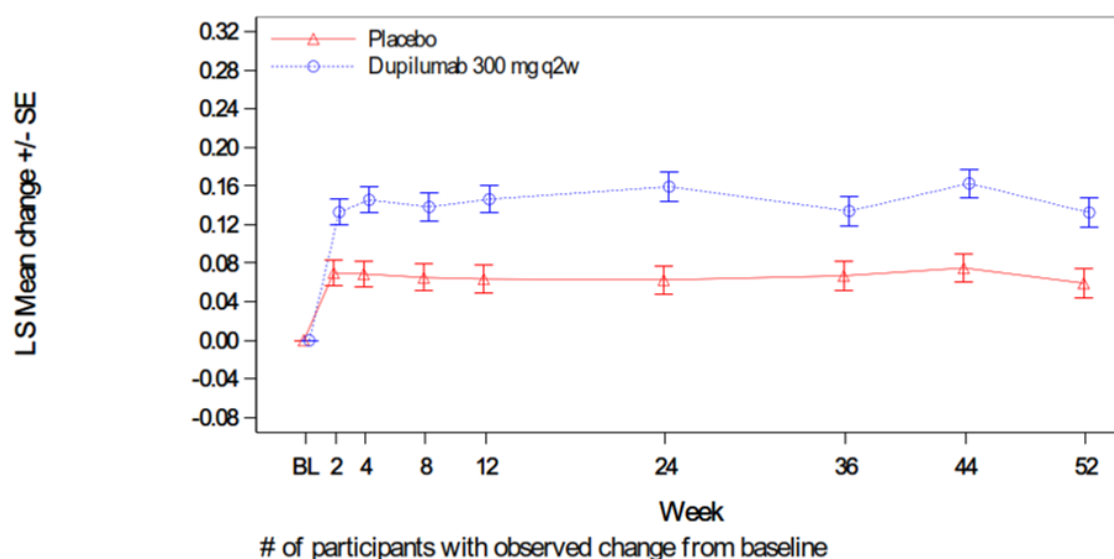
Endringen i pre-bronkodilator FEV₁ fra baseline til uke 52 basert på begge studiene samlet er presentert i Tabell 10.

Tabell 10: Samlet data fra BOREAS- og NOTUS-studiene for endepunkt 2 (Endring i pre-bronkodilator FEV₁ fra baseline til uke 52).

	Dupilumab + Background therapy*	Background therapy*	LS mean difference
Pooled: Change in pre-bronchodilator FEV1 from baseline to week 52	0.133 (SE: 0.015)	0.059 (SE: 0.015)	0.073 (95% CI: 0.040, 0.107), <.0001

* ITT with the opportunity to reach 52 weeks (n=830). Data on file

Figur 3 viser gjennomsnittlig endring i FEV₁-nivå fra baseline i løpet av studieperioden basert på samlede data fra BOREAS- og NOTUS-studiene.



Placebo	830799810	782	781	777	749	730	744
Dupilumab 300 mg q2w	828810806	793	797	784	750	737	758

Figur 3 Gjennomsnittlig endring fra baseline i FEV₁-verdi (liter) for hvert måletidspunkt (samlet resultater fra BOREAS- og NOTUS-studiene) (fra innsendt dokumentasjon)

Implementering av helsestadier basert på FEV₁ i helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen fordeler pasienter på fire ulike kolsstadier, basert på GOLD-inndelingen, ved baseline, uke 2 og uke 52 (Tabell 11). Denne fordelingen er basert på FEV₁ endringer observert i BOREAS- og NOTUS-studiene. I modellen gir de mer alvorlige kolsstadiene økt dødelighet (kapittel 3.6.1.3), økt ressursbruk (kapittel 3.7.4) og lavere nytteverdi (kapittel 3.6.3).

Beslutningstre

I den innsendte modellen starter beslutningstreet med en pasientfordeling basert på hele pasientpopulasjonen ved baseline (uke 0), dvs. ikke avhengig av behandling (Tabell 11). Ved uke 2 foretas en ny fordeling i modellen, basert på en forbedring i FEV₁-nivåer. Perioden fra uke 2 til 52 representerer en stabiliseringsfase, hvor pasientene forblir i den tilstanden som ble etablert ved slutten av uke 2. Dette baseres på studieresultater som viser en relativt stabil trend gjennom denne perioden. Pasientfordelingen ved uke 52 er slutten på beslutningstreet og starten av Markov-modellen.

Tabell 11: Pasientfordeling basert på GOLD alvorlighetsgrad (samlede data fra NOTUS og BOREAS), avhengig av behandling og tid (fra innsendt dokumentasjon)

Timepoint	Dupilumab + Background Therapy				Background Therapy			
	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
Baseline	1.9%	47.9%	47.6%	2.5%	1.9%	47.9%	47.6%	2.5%
Week 2	7.2%	49.6%	39.3%	3.9%	4.3%	51.3%	40.5%	4.0%
Week 52	10.0%	44.2%	40.5%	5.4%	5.6%	46.6%	42.4%	5.4%

Abbreviations: GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ITT = intent to treat

Markov-modell

I Markov-modellen kan pasientenes FEV₁-nivå kun forverres over tid, ikke forbedres.

Behandlingseffekten av dupilumab på FEV₁ fra BOREAS- og NOTUS-studiene er i den innsendte modellen antatt å vedvare i 2 år etter studieslutt i intervensjons-armen. Antatt avtagende effekt etter denne perioden beskrives nærmere i kapittel 3.6.1.1.2. Grunnlaget for antagelsen om vedvarende effekt i to år har Sanofi basert på data fra den åpne, ukontrollerte forlengelsesstudien TRAVERSE, hos pasienter med moderat til alvorlig astma (14). TRAVERSE studerte sikkerhet og effekt av 300 mg dupilumab annenhver uke i opptil 96 uker hos voksne og ungdom i alderen 12 til 84 år med moderat til alvorlig, eller peroral kortikosteroid-avhengig alvorlig astma, som hadde fullført en tidligere dupilumabstudie ved astma. I TRAVERSE var det ingen tydelig reduksjon i FEV₁ i løpet av forlengelsesperioden på 96 uker etter de opprinnelige studiene (52 uker for de opprinnelige studiene + 96 uker forlengelse) for dupilumab. TRAVERSE-studien hadde ingen kontrollarm.

I den innsendte modellen antar Sanofi imidlertid, i motsetning til dupilumabarmen, ingen vedvarende behandlingseffekt på FEV₁ for SoC-armen etter studieslutt, men en direkte avtagende FEV₁-effekt beskrevet i kapittel 3.6.1.1.2. Begrunnelsen for dette var trenden observert i en forlenget oppfølgingsperiode i BOREAS- og NOTUS-studiene, der FEV₁-nivået synker noe fra uke 52 til uke 64 for SoC-pasientene. FEV₁-effekt for denne perioden var imidlertid kun tilgjengelig for dupilumabarmen, ikke placeboarmen.

DMPs vurdering

Effektdata fra NOTUS og BOREAS

Den pivotale fase III-studien BOREAS viste statistisk signifikant økning i FEV₁ for dupilumab sammenlignet med placebo, gitt som tilleggsbehandling til SoC. Resultatene ble bekreftet i studien NOTUS med likt design. Studiene var randomiserte, dobbelblinde studier og inkluderte til sammen 1 892 pasienter. Relativ effekt fra studiene kan benyttes direkte da komparator i studiene (placebo) tilsvarer relevant komparator i metodevurderingen. Studiene viste en rask bedring av FEV₁ i løpet av de første 2 ukene med dupilumabbehandling, som etter dette var stabil og vedvarende i behandlingsperioden. Kols er en progredierende sykdom, og økningen i FEV₁ i studien tilsvarer den reduksjonen en gjennomsnittlig kolspasient har i løpet av 1-2 år. På individnivå er det ikke alltid en korrelasjon mellom FEV₁-nivå og sykdomsforverring. Ved individuelle pasientvurderinger legges det større vekt på eksaserbasjoner og symptomer, ifølge de medisinske fagekspertene konsulert av DMP. FEV₁ anses imidlertid som en god sykdomsprediktor på populasjonsnivå, og hensiktsmessig å bruke i en helseøkonomisk modell.

I de kliniske studiene (BOREAS og NOTUS) fikk også pasienter i placeboarmen betydelig bedring i FEV₁. Dette er også sett i lignende studier, for eksempel i dupilumabstudier av astma (13), og kan delvis skyldes at oppfølging og behandlingsetterlevelse er bedre i en studiesetting. Dermed er det mulig at den absolutte effekten av dupilumab målt i studien er bedre enn det som kan forventes i klinisk praksis, noe også de medisinske fagekspertene understreker.

Effektdata i NOTUS- og BOREAS-studiene er håndtert med etablerte metoder for manglende data i den innsendte dokumentasjonen, i tråd med vurderingene i EPAR (13). DMP baserer seg på samme imputering som Sanofi.

Beslutningstre

FEV₁-pasientfordeling etablert i beslutningstreet er en sentral modellinput i Markov-modellen, da øvrige inputverdier avhenger direkte av denne fordelingen. DMP vurderer det som rimelig å legge til grunn FEV₁-effekten mellom behandlingsarmene som ble observert i BOREAS- og NOTUS-studiene.

Det er usikkerhet knyttet til hvilke FEV₁-nivåer fra studiene som er mest representative for SoC-armen, dvs. FEV₁-målingene ved uke 0, uke 2 eller et nivå imellom. Siden flere inputverdier i Markov-modellen er direkte avhengige av FEV₁-fordelingen, kan en ikke-representativ fordeling føre til videre skjevheter (følgefeil) i resultatene. FEV₁-verdiene ved uke 2 i studiene er høyere enn ved uke 0, noe som kan tilskrives faktorer som bedre oppfølging med trippelterapi, økt trening i FEV₁-måling (spirometri) og forbedret etterlevelse av behandlingen i en studiesetting.

DMP benytter baselineverdier fra uke 2 og 52, i tråd med studieresultater og Sanofis modell. Det er mulig at denne FEV₁-pasientfordelingen overestimerer FEV₁-nivået relativt til det forventede nivået i norsk klinisk praksis. Et overestimert FEV₁-nivå i modellen vil resultere i en høyere mereffekt for dupilumab over tid sammenlignet med SoC-armen og studieresultater, når kombinert med øvrige inputverdier i modellen. DMP har testet modellen med et lavere FEV₁-nivå basert på data fra uke 0 for SoC-armen, med samme relative effekt som i studiene for dupilumabarmen, noe som resulterte i en økning i IKER, gitt DMPs hovedanalyse.

Markov-modell

DMP mener at det ikke er grunnlag for å anta en vedvarende behandlingseffekt i to år etter studieslutt for dupilumabarmen, samtidig som det ikke forutsettes noen vedvarende effekt for SoC-armen. En slik asymmetrisk modellering innebærer en økende mereffekt av dupilumab i denne toårsperioden, noe DMP vurderer at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for. TRAVERSE-studien er gjennomført i en astmapopulasjon, og er ikke nødvendigvis representativ for kolspasienter, selv om astma og kols begge er obstruktive lungesykdommer. Hos astmapasienter er f.eks. luftveisobstruksjonen reversibel i motsetning til hos kolspasienter. Kols er en kronisk, progressiv sykdom med gradvis fall i FEV₁ over tid, mens astma vanligvis har bedre prognose med flere stabile sykdomsperioder. TRAVERSE-studien mangler også komparatorarm, og det er derfor ikke mulig å vurdere om en tilsvarende effekt ville vært observert i SoC-armen. Det var heller ingen betydelig nedgang i FEV₁ i placeboarmen de første 52 ukene i de opprinnelige studiene, slik at den vedvarende effekten ikke nødvendigvis kan tilskrives intervensjonen, dvs. behandlingseffekt. Videre, den utvidede observasjonstiden for SoC-armen fra BOREAS- og NOTUS-studiene viser en noe synkende FEV₁-trend, men det foreligger ikke tilsvarende data for pasienter som fikk dupilumab-behandling i denne perioden. I den randomiserte delen av BOREAS og NOTUS ble det observert relativt parallelle FEV₁-trender mellom behandlingsarmene gjennom hele studieperioden (Figur 3). Fallet i FEV₁ i slutten av studieperioden (uke 44 til 52) observeres i begge studiearmene, noe som ikke gir grunn til å tro at forskjellen mellom armene plutselig er ulike etter uke 52. I DMP sin hovedanalyse modelleres FEV₁-utviklingen derfor likt for begge behandlingsarmene etter 52 uker. Denne tilnærmingen opprettholder den dokumenterte mereffekten av dupilumab sammenlignet med SoC fra BOREAS og NOTUS, men innebærer ikke en antakelse om økende relativ effekt, slik det blir gjort i Sanofi sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om behandlingseffekt for FEV₁ basert på BOREAS og NOTUS

DMP godtar Sanofi sin implementering av FEV₁ i beslutningstreet, men velger i Markov-modellen å implementere lik FEV₁-utvikling (nedgang) for begge behandlingene etter uke 52 (beskrevet i kapittel 3.6.1.1.2). Dette innebærer at den relative FEV₁-effekten observert i studiene opprettholdes over tid i hovedanalysen til DMP, uten å eksplisitt tillegge dupilumab ytterligere behandlingseffekt, slik det ble gjort i Sanofi sin grunnanalyse.

3.6.1.1.2 Overgangssannsynligheter mellom kolshestadier etter behandlingseffekt på FEV₁

Avtagende FEV₁ over tid i den helseøkonomiske modellen

I den innsendte modellen er overganger mellom kolsstadiene implementert for å representere det forventede sykdomsforløpet til kols-pasienter over tid. Disse nedgangsratene er inkludert etter 1 år i SoC-armen og etter 3 år i dupilumabarmen. Overgangene er informert av de årlige sannsynlighetene rapportert i Fenwick et al. (2021) (11). Studien er basert på statistiske modeller for FEV₁-nedgang hos kolspasienter over tid, med utgangspunkt i data fra den treårige TORCH-studien (*Towards a revolution in COPD health*). TORCH-studien var en stor, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie som undersøkte effekten av LABA og ICS, enkeltvis og i kombinasjon, hos pasienter med moderat til alvorlig kols over en treårsperiode.

Fenwick et al. (11) refererer til en nedgang i FEV₁ på 40,9 ml/år hos pasienter uten nylig eksaserbasjonshistorikk. Koeffisienten for nylig eksaserbasjonshistorikk (-30,6 ml/år) reflekterer den ekstra nedgangen i FEV₁ for pasienter som har hatt en eksaserbasjon i løpet av det siste året, og dette gir en total stigningskoeffisient på -71,5 ml/år. Disse verdiene har Sanofi brukt til å beregne tiden det tar for en «gjennomsnittlig» pasient innen hver kolsalvorlighetsgrad å flyttes til neste alvorlighetsgrad i modellen. En gjennomsnittlig pasient ble definert ut fra karakteristika i studiepopulasjonen i TORCH (alder og høyde fra BOREAS- og NOTUS-studiene), og ble antatt å befinne seg ved midtpunktet av gjeldende alvorlighetsgrad (65 % FEV₁ predikert for moderat kols og 40 % FEV₁ for alvorlig kols). Predikerte FEV₁-verdier for en gjennomsnittlig pasient i hver alvorlighetsgrad ble beregnet ved hjelp av ERS-ligningene, basert på høyde og alder (Tabell 6 i Quanjer et al. (15)). Tiden (i år) til pasienter når øvre grense til neste alvorlighetsgrad ble deretter beregnet ved å anvende den årlige FEV₁-reduksjonen, avhengig av om pasienter har hatt forekomst av eksaserbasjon(er) eller ikke. Den estimerte tiden ble så omregnet til en overgangssannsynlighet ved å anta en eksponentiell fordeling over tid. Disse estimatene gir overgangssannsynligheter mellom kols-stadier, differensiert etter eksaserbasjonshistorikk.

Justering for eosinofilnivå

Type 2-inflammasjon hos kolspasienter, indikert ved forhøyde nivåer av eosinofile granulocytter i blodet, er assosiert med en raskere nedgang i lungefunksjon (16). For å ta hensyn til denne sammenhengen, beregner Sanofi en ratio for å justere nedgangsratene. Sanofi baserte beregningene på data fra hele populasjonen (N = 466) i CanCOLD-studien. Ved bruk av et vektet gjennomsnitt av nedgangsraten for gruppene med ulike eosinofilnivåer, kvantifisere de effekten av gruppen med høyere eosinofiltall (≥ 300 celler/ μ l) på nedgangen i lungefunksjon. Nedgangsraten for denne gruppen ble sammenlignet med den samlede raten for kohorten, som resulterte i en ratio på 1,52. Denne ratioen ble brukt i Sanofi sin grunnanalyse til å justere overgangssannsynlighetene beregnet fra Fenwick et al, presentert i Tabell 12.

Tabell 12: Årlige overgangssannsynligheter mellom kolsstadier etter behandlingseffekt etablert i grunnanalysen til Sanofi (fra innsendt dokumentasjon; (11), personlig kommunikasjon med Dr. Fenwick).

Transition Between COPD Stage	Exacerbation Status	Adjusted by patient age, height and multiplier of 1.52
Mild COPD -> Moderate COPD	No Exacerbation	7.8%
	Moderate Exacerbation	14.3%
	Severe Exacerbation	14.3%
Moderate COPD -> Severe COPD	No Exacerbation	7.8%
	Moderate Exacerbation	14.3%
	Severe Exacerbation	14.3%
Severe COPD -> Very Severe COPD	No Exacerbation	11.8%
	Moderate Exacerbation	24.2%
	Severe Exacerbation	24.2%

DMPs vurdering

Sanofi har ikke begrunnet hvorfor Fenwick et al. er valgt som kilde for å estimere overgangssannsynlighetene mellom kolsstadier, og har heller ikke levert et systematisk litteratursøk for å identifisere alternative kilder. DMP har etterspurt en begrunnelse for valget, og Sanofi opplyser at et pragmatisk litteratursøk ble utført og kilden valgt basert på evidensgrunnlag, studievarighet, robusthet i analysene og geografisk relevans. Ettersom det ikke foreligger et systematisk litteratursøk for denne relativt sentrale inputverdien i modellen, vurderer DMP at det er stor risiko for selektiv bruk av kilder («cherry-picking»). Et raskt pragmatisk søk identifiserer en rekke alternative kilder som kunne vært anvendt (17-19). DMP har ikke funnet kilder spesifikke for pasienter med eosinofile > 300 celler/ μ l, men finner generelt at overgangssannsynlighetene fra publisert litteratur har stor variasjon og er betydelig lavere enn det Sanofi har lagt til grunn i sin analyse. I Sanofi sin innsendte modell, vil høyere overgangssannsynligheter øke sykdommens alvorlighet og gi en betydelig helsegevinst for dupilumab når kombinert med antagelsen om ingen forverring av FEV_1 i to år på intervensjon.

DMP bruker likevel TORCH-studien slik at modellrammeverket til Sanofi kan opprettholdes, men justerer overgangssannsynlighetene (Tabell 13). Denne tilnærming fører imidlertid til usikkerhet.

I Sanofi sin beregningsmåte ble det antatt at pasientene befant seg i midten av hvert stadium (for eksempel 65 % av predikert FEV_1 i moderat stadium), og at overgang til neste stadium skjedde når de nådde terskelen (for eksempel 50 %). Når pasientene deretter blir flyttet inn i neste stadium, blir de på nytt plassert i midten av intervallet (for eksempel 40 % i alvorlig stadium). Denne fremgangsmåten skaper to problemer. For det første blir overgangstidene skjeve, fordi pasientene i praksis kan befinne seg hvor som helst i intervallet ved oppstart, ikke nødvendigvis ved midtpunktet. For det andre tilbringer pasientene kunstig kort tid i hvert stadium, og havner i siste stadium tidligere, ettersom de «hopper ned» til midtpunktet i stedet for å starte ved den øvre grensen (50 %) som er den faktiske inngangen til alvorlig stadium (som eksempel).

For å løse disse problemene har DMP tatt en analytisk tilnærming som beregner når en pasient krysser en stadiumsgrense. Den bygger på en lineær modell for FEV_1 : pasientens målte verdi v_0 faller årlig med et kolsspesifikt stigningstall s (liter/år), mens forventet FEV_1 A_0 reduseres årlig med aldersrelatert fall $r =$

0,029 liter/år. Tiden til terskelpassering τ uttrykkes da som: $\tau = (v_0 - (T/100) \cdot A_0) / (s - (T/100) \cdot r)$ hvor T er terskelen i prosent av predikert FEV₁. Ut fra dette kan det beregnes en kritisk startverdi $V_{cut} = (T/100) \cdot A_0 + (s - (T/100) \cdot r) \cdot \Delta t$.

Ved å anta at pasientene er jevnt fordelt i intervallet, kan overgangssannsynligheten beregnes som andelen av intervallet som ligger under V_{cut} ved $P = \max(0, \min(U, V_{cut}) - L) / (U - L)$, der U og L er henholdsvis øvre og nedre FEV₁-grense for stadiet. Oppsummert beregner DMP hvor stor andel pasienter som vil krysse over terskelen til neste nivå i løpet av et år.

DMP har også beregnet overgangssannsynligheter fra mild til moderat kols med samme metode.

Tabell 13: Årlige overgangssannsynligheter mellom kolsstadier etter behandlingseffekt etablert i DMP sin hovedanalyse, basert på en analytisk tilnærming (11).

	Mild COPD w/o exac. to next	Mild COPD w/ exac. to next	Mod. COPD w/o exac. to next	Mod. COPD w/ exac. to next	Severe COPD w/o exac. to next	Severe COPD w/ exac. to next
Annual transition probability w/o 1,52 adjustment	3,11 %	8,48 %	3,09 %	6,67 %	5,65 %	11,02 %

Uavhengig av om man benytter midtpunktsmetoden til Sanofi eller den analytiske tilnærmingen til DMP, innebærer konverteringen av et lineært stigningstall (liter FEV₁ per år) til årlige overgangssannsynligheter flere svakheter. For det første forutsetter metoden at alle pasienter i et stadium har samme progresjonshastighet, mens det i virkeligheten er stor individuell variasjon i både FEV₁-nivå og -fall. For det andre overser metoden akutte hendelser som eksaserbasjoner, som kan gi plutselige sprang i lungefunksjon og dermed kortere tid i et stadium enn modellen tilsier. Modellen har imidlertid implementert en økt nedgangsrate ved eksaserbasjoner, presentert i Tabell 13, som i noen grad reflekterer effekten av eksaserbasjoner, men uten å ta hensyn til alvorlighet eller antallet. Videre baseres beregningene på en lineær utvikling over tid, selv om progresjonen for mange pasienter ikke følger en enkel lineær trend.

TORCH er en eldre studie fra 2004. En vesentlig svakhet ved studien er at pasientene ble behandlet enten med enkeltterapi eller dobbeltterapi, noe som ikke reflekterer dagens behandlingsstandard (trippelterapi). Den årlige nedgangsraten i modellen er derfor vurdert som overestimert sammenlignet med pasienter som får trippelterapi i norsk klinisk praksis i dag. Ettersom nedgangsratene er vurdert som noe overestimert, legger ikke DMP til grunn multiplikatoren for forhøyede eosinofilverdier. Overordnet er overgangssannsynligheter for kolsprogresjon preget av betydelig usikkerhet.

DMPs konklusjon om framskrivning av FEV₁

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Sanofi, med bruk av estimer fra Fenwick-studien, men justerer beregningsmetoden av overgangssannsynlighetene og inkluderer ikke en multiplikator for forhøyede eosinofilverdier. Dette gir i en langsommere FEV₁-progresjon i DMPs analyse, som antas å være mer i tråd med sykdomsutviklingen hos dagens kolspasienter i norsk klinisk praksis, men som fortsatt vurderes å være overestimert.

3.6.1.2 Eksaserbasjoner

3.6.1.2.3 Eksaserbasjonsrater

Resultater fra BOREAS og NOTUS

Primært utfallsmål i BOREAS og NOTUS var antall moderate og alvorlige eksaserbasjoner i dupilumabarmen sammenlignet med placeboarmen. I løpet av studieperioden hadde pasienter i placeboarmen i gjennomsnitt 1,1 og 1,3 anfall i hhv. BOREAS og NOTUS, mens pasienter i dupilumabarmen hadde hhv. 0,78 og 0,86. Dette ga statistisk signifikant færre eksaserbasjoner i dupilumabgruppen i begge studiene, med en rate ratio på 0,70 og 0,66 i hhv. BOREAS og NOTUS som vist i Tabell 14.

Tabell 14 Resultater for primært endepunkt, eksaserbasjoner fra BOREAS og NOTUS (8;9).

BOREAS	Placebo (n=471)	Dupilumab (n=468)	P-value
Adjusted annualized rate of moderate or severe exacerbations, n per year (95% CI)	1.10 (0.93, 1.30)	0.78 (0.64, 0.93)	-
Rate ratio vs placebo (95% CI)	-	0.70 (0.58, 0.86)	<0.001

NOTUS	Placebo	Dupilumab	P-value
Adjusted annualized rate of moderate or severe exacerbations, n per year (95% CI)	1.30 (1.05, 1.60)	0.86 (0.70, 1.06)	-
Rate ratio vs placebo (95% CI)	-	0.66 (0.54, 0.82)	<0.001

Samlede data fra BOREAS- og NOTUS-studiene, som viser den årlige raten av moderate eller alvorlige kolseksaserbasjoner, er presentert i Tabell 15.

Tabell 15: Årlige rater for moderate eller alvorlige kolseksaserbasjoner. Samlet analyse fra BOREAS- og NOTUS-studiene ved uke 52 (fra innsendt dokumentasjon).

BOREAS + NOTUS	Placebo	Dupilumab	Difference
Pooled: Annualised rate of moderate or severe COPD exacerbations at week 52	1.156 (95% CI: 1.005,1.330)	0.794 (95% CI: 0.686,0.920)	Absolute risk: -0.362 (-0.468, -0.239) Relative risk: 0.687 (95% CI: 0.595, 0.793), <0.0001

Tabell 16 viser oversikt over eksaserbasjoner rapportert i studiene. Totalt ble det rapportert 559 og 774 moderate eller alvorlige eksaserbasjoner i studieperiodene, blant pasienter i hhv. dupilumab- og placebo-armene. Av disse var hhv. 54 og 76 alvorlige anfall som krevde sykehusinnleggelse. Relativ reduksjon med dupilumab var lignende for moderate og alvorlige anfall, men var ikke statistisk signifikant for alvorlige

anfall. Om lag halvparten av pasientene opplevde ingen eksaserbasjoner i studieperioden til tross for at inklusjon i studien krevde 2 moderate/1 alvorlig anfall året før inklusjon.

Tabell 16 Oversikt over rapporterte eksaserbasjoner i BOREAS og NOTUS (samlet, fra innsendt dokumentasjon).

	Dupilumab (n=938)	Placebo (n=936)
Total number of moderate or severe events, n	559	774
Number of severe events, n	54	76
Requiring hospitalisation, n (%)	53 (98.1)	75 (98.7)
Requiring emergency medical care visit, n (%)	1 (1.9)	1 (1.3)
Resulting in death, n (%)	0	0
Number of moderate events, n	505	698
Requiring use of systemic corticosteroid medications only, n (%)	154 (30.5)	237 (34.0)
Requiring use of systemic antibiotics only, n (%)	92 (18.2)	124 (17.8)
Requiring use of both systemic corticosteroid medications and systemic antibiotics, n (%)	259 (51.3)	337 (48.3)
Treated with systemic antibiotics (with or without corticosteroids), n (%)	351 (69.5)	461 (66.0)

Implementering av eksaserbasjonsrater i helseøkonomisk modell

Kolsstadiene som er beskrevet i kapittel 3.6.1.1 er videre delt inn etter helsestadier basert på pasientenes eksaserbasjonsalvorlighet, kategorisert som ingen, moderat eller alvorlig eksaserbasjon. I modellen gir eksaserbasjoner økt dødelighet (kapittel 3.6.1.3), økt ressursbruk (kapittel 3.7.4) og nyttetap (kapittel 3.6.3).

Grunnanalysen til Sanofi estimerer effekt på eksaserbasjoner basert på BOREAS- og NOTUS-data, supplert med ulike justeringer, data og antakelser fra eksterne kilder. I modellen er antall, alvorlighetsgrad og tidligere eksaserbasjonshistorie (året før) prediktorer for fremtidige hendelser. Dette beskrives nærmere i de kommende kapitlene.

I dette kapittelet presenteres eksaserbasjonsratene som inngår i beslutningstreet, og danner grunnlaget for fordelingen av milde/ingen, moderate og alvorlige eksaserbasjoner i begynnelsen av Markov-modellen.

Eksaserbasjonsrater

I Sanofi sin grunnanalyse er eksaserbasjonsratene for SoC-armen basert på data fra alle pasientene i BOREAS- og NOTUS-studiene året før randomisering (Tabell 17).

Rater observert i løpet av studieperioden er også tilgjengelig i modellen, men ble ikke valgt da Sanofi vurderer at disse er underestimert. Sanofi beskriver at dette kan skyldes forskjeller i pasientens atferd, at studiene ble gjennomført under covid-19-pandemien, påvirket av den protokollstyrte naturen til kliniske studier, samt hvordan eksaserbasjoner vurderes og rapporteres, som beskrevet i kapittel 3.3.4.

I tillegg er det mulig å velge eksaserbasjonsrater fra real world evidence (RWE) for SoC-armen, basert på CPRD-HES-studien (Kilde: Sanofi, ikke publisert), og som er justert etter GOLD-stadium ved bruk av Wallace et al. (20), presentert i Tabell 17. CPRD-HES-studien er en epidemiologisk kohortstudie hos pasienter med kols. Studien er designet for å samsvare med pasientpopulasjonen i BOREAS- og NOTUS-studiene, delt inn i en ukontrollert og en kontrollert kolspopulasjon.

Tabell 17: Årlige eksaserbasjonsrater avhengig av GOLD-alvorlighetsgrad (fra innsendt dokumentasjon).

	Pooled NOTUS BOREAS SoC-arms		Year prior to randomization (pooled NOTUS BOREAS)		RWE	
GOLD stage	Moderate exacerbation	Severe exacerbation	Moderate exacerbation	Severe exacerbation	Moderate exacerbation	Severe exacerbation
Mild COPD	0,16	0,00	1,80	0,20	0,96	0,19
Moderate COPD	0,66	0,06	1,90	0,30	1,18	0,22
Severe COPD	0,89	0,11	2,00	0,30	1,96	0,41
Very Severe COPD	1,26	0,07	2,00	0,40	1,58	0,68

DMPs vurdering

DMP vurderer det som usikkert om eksaserbasjonsratene rapportert i løpet av studieperioden, ratene fra året før inklusjon i studiene, eller rater fra RWE er mest representative for SoC-armen i norsk klinisk praksis.

Ratene basert på året før studiestart var over to eksaserbasjoner per år, da minst to moderate/én alvorlig eksaserbasjon var et inklusjonskriterium for studiene. Dersom inklusjonskriteriet hadde vært enda høyere, ville ratene naturligvis også blitt høyere, uten at ratene dermed er representative for norsk klinisk praksis. Jo høyere rate for inklusjon, jo større blir også risiko for regresjon-mot-gjennomsnittet i studieperioden, noe som naturlig vil redusere raten sammenlignet med året før.

I tillegg foreligger det usikkerhet knyttet til hvorvidt ratene fra før studiestart, som er rapportert retrospektivt hos studiepasientene på studiesteder i ulike deler av verden (ca. 50 % pasienter fra Europa, samt fra Latin-Amerika og Asia), er representative for norsk klinisk praksis. Det er også velkjent at både underbehandling og overbehandling forekommer hyppig i denne pasientgruppen, og de rekrutterte medisinske fagekspertene anslår at om lag 60 % av pasientene ikke etterlever forskrevet behandling. Manglende etterlevelse er trolig tilfelle også hos studiepasientene i perioden før studiestart, og kan delvis forklare lavere eksaserbasjonsrater i placeboarmen i studieperioden, hvor etterlevelsen var høy (se kapittel 3.3). Fagekspertene påpeker at en tettere oppfølging av pasienter på trippelterapi, med fokus på å sikre at manglende effekt ikke skyldes dårlig etterlevelse, vil være en integrert del av norsk klinisk praksis før oppstart med dupilumab. Ratene fra før studiestart kan derfor være overestimert, men på en annen side ville trolig en andel av studiepasientene med færrest eksaserbasjoner ikke vært aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis på grunn av behandlingsoptimalisering som ville gitt lavere eksaserbasjonsrater. Gjennomsnittlig eksaserbasjonsrate både i samsvar med studiepopulasjonen og hos pasienter som vil få behandling i norsk klinisk praksis er vanskelig å anslå.

DMP er enig med Sanofi i at både studiesettingen og covid-19-pandemien er sannsynlige årsaker til den relativt lavere eksaserbasjonsfrekvensen observert i studieperioden (også i placeboarmen) sammenlignet med året før. Eksaserbasjonsratene rapportert i løpet av studieperioden er derfor trolig noe underestimert sammenlignet med hva som forventes hos pasienter i norsk klinisk praksis.

På grunn av inklusjonskriteriene i studiene var det relativt få pasienter i kolsstadiene mild og svært alvorlig. Dette innebærer at eksaserbasjonsfrekvensen for disse stadiene er basert på et begrenset pasientgrunnlag, og derfor er usikre. RWE kan derfor være en bedre indikator for å estimere eksaserbasjonsratene. Det er imidlertid knyttet usikkerhet til generaliserbarheten av disse ratene, og at det justeres etter GOLD-stadier med Wallace et al. DMP har etterspurt Sanofi om ytterligere informasjon om RWE-ratene, metodikken og antagelser for justering med Wallace, men har foreløpig ikke mottatt et tilfredsstillende svar.

Basert på det tilgjengelige datagrunnlaget, og innspill fra de medisinske fagekspertene, mener DMP at RWE er mest hensiktsmessig å benytte. Eksaserbasjonsrater basert på RWE ligger mellom de rapporterte eksaserbasjonsratene før studiestart og under studieperioden (vurdert noe underestimert). Gitt det tilgjengelige datagrunnlaget, og innspill fra de medisinske fagekspertene, benytter DMP derfor eksaserbasjonsratene fra RWE i hovedanalysen. DMP understreker imidlertid at estimatene er svært usikre. Valg av de ulike kildene til eksaserbasjonsrater har ikke stor betydning på resultatene, ettersom disse ratene kun brukes i beslutningstreet i hovedanalysen til DMP.

DMPs konklusjon om eksaserbasjonsrater

DMP legger til grunn eksaserbasjonsrater fra RWE i SoC-armen.

3.6.1.2.4 Behandlingseffekt (rate ratio) og stoppregel

Innsendt klinisk dokumentasjon

Som tidligere beskrevet ga dupilumab statistisk signifikant færre eksaserbasjoner i begge studiene sammenlignet med placebo, med en rate ratio på 0,70 og 0,66 i hhv. BOREAS og NOTUS som vist i Tabell 14.

Implementering av effekt på eksaserbasjoner i helseøkonomisk modell

Eksaserbasjonsratene for dupilumabarmen har Sanofi estimert ved å justere eksaserbasjonsratene i SoC-armen med en rate ratio mellom behandlingsarmene hentet fra BOREAS- og NOTUS-studiene (Tabell 18). Rate ratioene varierer med kolsstadium og er avhengig av en stoppregel («responsvurdering»).

Tabell 18: Rate ratio for eksaserbasjoner, avhengig av GOLD-alvorlighetsgrad, for dupilumabarmen versus SoC-armen basert på NOTUS og BOREAS, basert på ITT-populasjonen og responderpopulasjonen (fra innsendt dokumentasjon).

	Rate ratio Based on all patients (ITT)		Rate ratio Based on response assessment at week 52	
	Moderate exacerbation	Severe exacerbation	Moderate exacerbation	Severe exacerbation
Gold Stage				
Mild COPD	1,50	1,00	0,16	0,09
Moderate COPD	0,67	0,67	0,04	0,02
Severe COPD	0,87	0,64	0,05	0,02
Very Severe COPD	0,64	1,00	0,15	0,12

Implementering av responsrater i helseøkonomisk modell

Sanofi har lagt inn en responsvurdering i modellen etter uke 52, tilsvarende en stopp-regel, som sier at pasienter avslutter behandling med dupilumab dersom de opplevde flere alvorlige eksaserbasjoner sammenlignet med året før behandling, eller flere moderate eksaserbasjoner dersom likt antall alvorlige eksaserbasjoner. Alle andre tilfeller ble ansett som respons. Ved bruk av denne responsdefinisjonen var responsraten i BOREAS- og NOTUS-studiene blant pasienter i dupilumabarmen 94,2% ved slutten av uke 52.

I den innsendte modellen er det antatt at pasienter som responderer på behandling fortsetter med dupilumab, mens ikke-respondere blir overført til SoC-armen. Markov-modellen viderefører derfor kun pasienter i dupilumabarmen som har respondert på behandling, og anvender effektestimater for denne gruppen (ikke ITT-populasjonen).

For SoC-armen er det ingen responsvurdering. Det er antatt at alle pasientene fortsetter behandling livet ut, uavhengig av respons, og effektestimatene for SoC-armen reflekterer derfor ITT-populasjonen.

DMPs vurdering

Den pivotale fase III-studien BOREAS viste en statistisk signifikant 30 % reduksjon i årlig antall moderate/alvorlige kolseksaserbasjoner sammenlignet med placebo, som var studiens primære endepunkt. Resultatet ble bekreftet i studien NOTUS med likt design, og til sammen basert på et stort antall pasienter, som beskrevet i kapittel 3.6.1.1.1. Reduksjon i eksaserbasjonsfrekvens har generelt stor betydning for en kolspasient, og antall eksaserbasjoner tillegges stor vekt ved sykdomsvurdering ifølge de medisinske fagekspertene. Eksaserbasjoner er assosiert med økt sykdomsprogresjon og generell morbiditet og mortalitet (13). De medisinske fagekspertene vurderer at en 30 % reduksjon vil være av klinisk betydning hos pasienter med hyppige eksaserbasjoner, men at det åpenbart vil ha mindre betydning hos pasienter med få eksaserbasjoner. Studier av dupilumab ved astma har vist rundt 70 % reduksjon i anfallsfrekvens (1), slik at det kan synes som at dupilumab i mindre grad hindrer kolsanfall sammenlignet med astmaanfall. Også for noen andre biologiske legemidler rettet mot type 2-inflammasjon kan det se ut som at effekten er bedre effekt ved astma enn kols (21;22).

Rate ratio

DMP mener at en rate ratio per kolsstadium ikke er hensiktsmessig da det er svært få pasienter med eksaserbasjoner i stadiene mild kols og svært alvorlig kols som brukes for å informere disse tallene. For eksempel er det usannsynlig at pasienter med mild kols har flere eksaserbasjoner på dupilumab enn uten, og dette er trolig et tilfeldig funn. I tillegg var nedgangen i eksaserbasjoner mellom behandlingsarmene statistisk signifikant kun for moderate eksaserbasjoner i både BOREAS og NOTUS. Dette kan være fordi det ble rapportert langt færre alvorlige anfall i studiene (totalt 130 alvorlige anfall og 1 203 moderate anfall), men innebærer at effekten av dupilumab på alvorlige eksaserbasjoner er mer usikker. DMP mener at det er mer hensiktsmessig å legge en lik rate ratio til grunn uavhengig av kolsstadium, fordelt mellom moderat og alvorlig eksaserbasjon, presentert i Tabell 19.

Det er også knyttet usikkerhet til om rate ratio fra studien er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Dupilumab vil i Norge først gis etter at grunnbehandlingen er forsøkt optimalisert, mens studiepopulasjonen trolig også inkluderte pasienter som kunne hatt tilstrekkelig effekt av optimalisering av grunnbehandlingen, som diskutert i kapittel 3.3.4. Om det er noen effektforskjeller av dupilumab mellom disse to pasientgruppene er ukjent. En tilleggsanalyse beskrevet i EPAR viste også at pasientene som ble rekruttert under pandemien fikk større reduksjon i eksaserbasjonsrate enn pasienter rekruttert før eller etter pandemien (13). Det er derfor usikkerhet rundt rate ratio som kan forventes for dupilumab i klinisk praksis, og om behandlingseffekten muligens kan være noe mindre enn i studien som delvis ble gjennomført under covid-19-pandemien.

Responsvurdering

Retningslinjer for kolsbehandling som brukes i Norge har i likhet med internasjonale retningslinjer, ikke klare føringer for avslutning av legemiddelbehandling. Dette innebærer at manglende respons ikke nødvendigvis medfører behandlingsstopp i norsk klinisk praksis, men ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene gjøres jevnlig vurderinger av behandlingseffekt, med fokus på forverring (antall og alvorlighetsgrad) og evt. symptomskår som CAT. Dersom en pasient opplever flere eksaserbasjoner enn tidligere eller mer alvorlige eksaserbasjoner, vurderes det å avslutte behandlingen. Dersom eksaserbasjonsfrekvens og alvorlighet er lik som året før, gjøres en mer individuell vurdering. Prøveseponering etter eksempelvis ett års behandling kan være aktuelt for dupilumab-behandling. Denne tilnærmingen samsvarer hovedsakelig med responsdefinisjonen som er etablert i den innsendte modellen.

De rekrutterte medisinske fagekspertene understreker at en vurderingsperiode på 6-12 måneder for behandlingseffekt er nødvendig for å kunne vurdere potensielle endringer i eksaserbasjonsnivå. Dette samsvarer med tidsperspektivet i den innsendte modellen.

Til tross for at en form for responsvurdering trolig vil finne sted, kan ikke DMP akseptere Sanofi sin implementering av dette i modellen. Dette er fordi denne responsvurderingen tilfører en betydelig mengde bias i favør av dupilumab. Som beskrevet implementeres det ingen responsvurdering av standardbehandling, noe som intuitivt gir mening ettersom dette er behandling som pasientene allerede står relativt stabilt på. I dupilumabarmen i modellen har Sanofi imidlertid ekskludert alle pasienter som ikke ble bedre under studieperioden, for så å beregne eksaserbasjonsraten for kun «responderpopulasjonen». På denne måten selekteres ikke bare pasienter med behandlingseffekt, men sannsynligvis i enda større grad også pasienter med ingen eller få eksaserbasjoner og dermed med lite behov for behandling. Rate ratioen, som danner grunnlaget for framskriving av relativ effekt i modellen, blir da basert på en sammenligning av en pasientpopulasjon som utelukkende kunne bli bedre, med en pasientpopulasjon som kunne bli både dårligere og bedre.

En del av reduksjonen i eksaserbasjoner som observeres i studiene, sammenlignet med året før inklusjon, kan tilskrives optimalisering av bakgrunnsbehandling (SoC) som følge av tettere oppfølging og bedre etterlevelse. Dette underbygges av at også SoC-armen viser en betydelig reduksjon i eksaserbasjoner relativt til året før, og det kan antas at tilsvarende effekt gjelder for dupilumabarmen, i tillegg til behandlingseffekt. Dersom man også hadde gjort en tilsvarende eksklusjon av pasienter i placebo-armen, hadde man trolig også funnet at eksaserbasjonsraten for denne pasientpopulasjonen var betydelig redusert sammenlignet med den fulle placebo-armen, og at rate ratioene hadde vært relativt like som de observert i sammenligningen mellom ITT-populasjoner. Sanofi har på dette viset kunstig overdrevet behandlingseffekten av dupilumab i den helseøkonomiske modellen. DMP legger til grunn rate ratioer i henhold til Tabell 19 under.

Tabell 19: Rate ratio for eksaserbasjoner, uavhengig av GOLD-alvorlighetsgrad, for dupilumabarmen vs SoC-armen basert på ITT-populasjonen i BOREAS- og NOTUS-studiene.

	Rate ratio Based on all patients (ITT)	
Gold Stage	Moderate exacerbation	Severe exacerbation
Mild COPD	0,75	0,65
Moderate COPD	0,75	0,65
Severe COPD	0,75	0,65
Very Severe COPD	0,75	0,65

DMPs konklusjon om behandlingseffekt (rate ratio) og stopp-regel
DMP legger til grunn at behandlingseffekt av dupilumab på reduksjon av eksaserbasjoner (rate ratio) er uavhengig av kolsstadium. Stopp-regel for dupilumab fjernes.

3.6.1.2.5 Pasientfordeling basert på antall eksaserbasjoner

Implementering av pasientfordeling basert på antall eksaserbasjoner i helseøkonomisk modell
Fordelingen av pasienter basert på antall eksaserbasjoner, har Sanofi hentet fra samlede data for SoC-armen fra BOREAS- og NOTUS-studiene. Siden pasientene kan oppleve mer enn én moderat eller alvorlig eksaserbasjon innenfor en modellsyklus (1 år), er pasientene også fordelt på antall eksaserbasjoner (0, 1, 2 eller ≥ 3) i modellen. Fordelingen uavhengig av kolsstadium er vist i Tabell 20, og fordelingen avhengig av kolsstadium er vist i Tabell 21.

Tabell 20: Pasientfordeling basert på antall eksaserbasjoner for SoC-armen, uavhengig av kolsstadium, fra BOREAS og NOTUS (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Mild (GOLD)	Moderate (GOLD)	Severe (GOLD)	Very Severe (GOLD)
1 moderate	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %
2 moderate	9,6 %	9,6 %	9,6 %	9,6 %
≥3 moderate	9,1 %	9,1 %	9,1 %	9,1 %
1 severe	5,3 %	5,3 %	5,3 %	5,3 %
2 severe	0,8 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %
≥3 severe	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %

Tabell 21: Pasientfordeling basert på antall eksaserbasjoner for SoC-armen, avhengig av kolsstadium, fra BOREAS og NOTUS (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Mild (GOLD)	Moderate (GOLD)	Severe (GOLD)	Very Severe (GOLD)
1 moderate	8,8 %	21,5 %	19,5 %	21,9 %

2 moderate	2,9 %	7,6 %	11,1 %	15,6 %
≥3 moderate	0,0 %	6,6 %	9,6 %	15,7 %
1 severe	0,0 %	4,4 %	5,9 %	6,3 %
2 severe	0,0 %	0,2 %	1,5 %	0,0 %
≥3 severe	0,0 %	0,2 %	0,3 %	0,0 %

I sin grunnanalyse har Sanofi brukt fordelingen observert i SoC-armen, som er uavhengig av GOLD-stadium (Tabell 20), og antatt denne fordelingen i begge behandlingsarmene og at den er konstant i hele tidshorisonten.

For pasienter som opplever ≥ 3 eksaserbasjoner, er det antatt et gjennomsnittlig antall episoder på 3,83 for moderate eksaserbasjoner og 3,75 for alvorlige eksaserbasjoner, basert på resultater fra BOREAS- og NOTUS-studiene.

DMPs vurdering

DMP vurderer det som rimelig å inkludere antall eksaserbasjoner i modellen, ettersom sykluslengden er ett år og flere eksaserbasjoner kan forekomme innenfor denne perioden. Basert på diskusjonen i kapittel 3.2, ville imidlertid en kortere sykluslengde vært en mer hensiktsmessig tilnærming.

Uavhengig av kolsstadium

I den innsendte modellen er det antatt at fordelingen basert på antall eksaserbasjoner (moderate og alvorlige) er lik på tvers av kolshestadiene. Dvs. at antall moderate og alvorlige eksaserbasjoner en pasient opplever er antatt likt for mild kols og svært alvorlig kols. DMP vurderer at denne antagelsen er inkonsistent med modellens øvrige struktur og med forventet sykdomsforløp. Pasienter med mer alvorlige kolsstadier har trolig en høyere forekomst av eksaserbasjoner sammenlignet med pasienter i mildere stadier. På den andre siden er oppfølgingstiden i de tilgjengelige studiene kort, og det foreligger begrenset datagrunnlag til å estimere en robust fordeling som avhenger av kolsstadier, spesielt knyttet til de få hendelsene som er observert for mildt og svært alvorlig kolsstadium. Grunnet begrenset datagrunnlag, legger DMP til grunn det samme som Sanofi i hovedanalysen, men påpeker at denne tilnærmingen er en forenkling og kan føre til skjevheter ved at den relative forekomsten av eksaserbasjoner trolig overestimeres ved mild kols og underestimeres ved alvorlig kols.

DMPs konklusjon om pasientfordeling basert på antall eksaserbasjoner

DMP legger til grunn det samme som Sanofi, og modellerer antall eksaserbasjoner basert på estimer fra SoC-armen observert i BOREAS- og NOTUS-studiene.

3.6.1.2.6 Overgangssannsynligheter innenfor kolsstadier

Innsendt klinisk dokumentasjon

Datagrunnlaget for å estimere risikoen for nye eksaserbasjoner, basert på antall eksaserbasjoner året før, er hentet fra eksisterende litteratur, på grunn av mangel på data fra de kliniske studiene.

Implementering av overgangssannsynligheter innenfor kolsstadier i helseøkonomisk modell

Innenfor hvert kolsstadium i den innsendte modellen kan pasienter oppleve ingen eksaserbasjoner, ≥ 1 moderat eksaserbasjon eller ≥ 1 alvorlig eksaserbasjon i en gitt syklus. Modellens overgangssannsynligheter er basert på pasientens kolsstadium og nylig eksaserbasjonshistorikk (året før).

Sanofi har beregnet risikoen for nye eksaserbasjoner, avhengig av antall tidligere eksaserbasjoner, basert på data fra Whittaker et al. (23). Denne studien undersøkte hvordan hyppighet og alvorlighetsgrad av eksaserbasjoner hos pasienter med kols i UK henger sammen med risikoen for fremtidige eksaserbasjoner. Studien rapporterte justerte insidensrater for pasienter med 1, 2 og ≥ 3 eksaserbasjoner sammenlignet med 0 eksaserbasjoner året før. Data spesifikt for pasienter med forhøyet eosinofiltall ble brukt for å bedre samsvare med målpopulasjonen (Tabell 22). Referanseratene rapportert i Whittaker et al. (23) var ikke stratifisert etter GOLD-stadium, men rapporterer en rate for moderat eksaserbasjon på 0,64 og for alvorlig eksaserbasjon på 0,126 for pasienter uten eksaserbasjoner det siste året. Disse eksaserbasjonsratene har Sanofi justert etter GOLD-stadium basert på Wallace et al. (20), resultater presentert i Tabell 23. Wallace-studien undersøkte hvordan helsetjenestebruk og eksaserbasjonsrater varierer blant kolspasienter, stratifisert etter GOLD, i en forsikret amerikansk populasjon.

Insidens rate ratioer rapportert av Whittaker et al. (23) (Tabell 22) ble anvendt mot referanse-eksaserbasjonsrater stratifisert etter GOLD-stadier (Tabell 23) for å beregne de årlige overgangssannsynlighetene knyttet til eksaserbasjonsrisiko for SoC-armen (Tabell 22). For å utlede overgangssannsynlighetene til dupilumabarmen, ble rate ratioene rapportert i Tabell 18, anvendt på de beregnede ratene for SoC-armen. De behandlingsspesifikke ratene er deretter konvertert til overgangssannsynligheter, presentert i Tabell 23, og anvendt gjennom hele tidshorisonten i den innsendte Markov-modellen. Dvs. at behandlingseffekten på eksaserbasjonsrater vedvarer gjennom hele tidshorisonten i modellen.

Tabell 22: Justert insidens rate ratio for fremtidige moderate og alvorlige eksaserbasjoner gitt baseline (ingen eksaserbasjoner) og alvorlighet av eksaserbasjonene hos pasienter med eosinofile ≥ 300/µl (23).

Prior Exacerbation Status	Adjusted IRR (95% CIs)	
	Moderate Exacerbation	Severe Exacerbation
No exacerbation	1 (ref)	1 (ref)
1 Moderate only	1.78 (1.70 – 1.86)	1.21 (1.12 – 1.31)
2 Moderate only	2.44 (2.32 – 2.58)	1.38 (1.25 – 1.53)
≥3 Moderate only	3.94 (3.75 – 4.14)	1.70 (1.56 -1.84)
1 Severe	2.48 (2.29 – 2.68)	2.66 (2.43 – 2.92)
1 Severe	2.27 (1.96 – 2.62)	3.86 (3.25 – 4.58)
≥3 Severe	2.15 (1.71 – 2.69)	5.35 (4.33 – 6.61)

Abbreviation: IRR = incidence rate ratio

Tabell 23: Referanserater for moderat og alvorlig eksaserbasjoner avhengig av GOLD-stadier (pasienter uten nylige eksaserbasjoner). (Kilde; Whittaker et al. (23) og justert basert på GOLD ved bruk av Wallace et al. (20)).

GOLD Stage	Reference Rate	
	Moderate Exacerbation	Severe Exacerbation
Mild COPD	0.5	0.1
Moderate COPD	0.61	0.11
Severe COPD	1.02	0.2
Very Severe COPD	0.82	0.34

Abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Tabell 24: Overgangssannsynligheter for SoC-armen (grunnanalysen til Sanofi) (fra innsendt dokumentasjon).

Sanofis grunnanalyse (ITT)					
SoC	Exacerbation state	# of recent exac.	P no exacerbation	≥1 Moderate exacerbation	≥1 Severe exacerbation
Mild COPD	No exacerbation	0	51 %	39 %	10 %
		1	30 %	59 %	11 %
		2	17 %	70 %	13 %
	Moderate exacerbation	3+	0 %	84 %	16 %
		1	6 %	71 %	23 %
		2	0 %	68 %	32 %
		3+	0 %	59 %	41 %
	Severe exacerbation	0	44 %	46 %	10 %
		1	21 %	66 %	12 %
		2	8 %	77 %	14 %
Moderate COPD	No exacerbation	3+	0 %	83 %	17 %
		1	0 %	75 %	25 %
		2	0 %	65 %	35 %
	Moderate exacerbation	3+	0 %	56 %	44 %
		1	0 %	79 %	21 %
		2	0 %	76 %	24 %
		3+	0 %	71 %	29 %
	Severe exacerbation	1	0 %	59 %	41 %
		2	0 %	46 %	54 %
		3+	0 %	34 %	66 %
Severe COPD	No exacerbation	0	15 %	56 %	29 %
		1	0 %	66 %	34 %
		2	0 %	63 %	37 %
	Moderate exacerbation	3+	0 %	56 %	44 %
		1	0 %	40 %	60 %
		2	0 %	27 %	73 %
	Severe exacerbation	3+	0 %	16 %	84 %
Very Severe COPD	No exacerbation				
	Moderate exacerbation				
	Severe exacerbation				

Tabell 25: Overgangssannsynligheter for dupilumabarmen (ITT) (Relative risk vs SoC, grunnanalysen til Sanofi) (fra innsendt dokumentasjon).

Dupilumab	Exacerbation state	# of recent exac.	Sanofis grunnanalyse (ITT)		
			P no exacerbation	≥1 Moderate exacerbation	≥1 Severe exacerbation
Mild COPD	No exacerbation	0	38 %	53 %	10 %
		1	15 %	74 %	11 %
		2	3 %	84 %	13 %
	Moderate exacerbation	3+	0 %	84 %	16 %
		1	0 %	77 %	23 %
		2	0 %	68 %	32 %
		3+	0 %	59 %	41 %
	Severe exacerbation	1	0 %	77 %	23 %
		2	0 %	68 %	32 %
		3+	0 %	59 %	41 %
Moderate COPD	No exacerbation	0	60 %	33 %	7 %
		1	40 %	52 %	8 %
		2	27 %	63 %	10 %
	Moderate exacerbation	3+	19 %	69 %	12 %
		1	22 %	60 %	18 %
		2	25 %	51 %	25 %
		3+	26 %	42 %	32 %
	Severe exacerbation	1	22 %	60 %	18 %
		2	25 %	51 %	25 %
		3+	26 %	42 %	32 %
Severe COPD	No exacerbation	0	29 %	59 %	12 %
		1	12 %	74 %	14 %
		2	13 %	71 %	16 %
	Moderate exacerbation	3+	15 %	66 %	19 %
		1	18 %	54 %	29 %
		2	20 %	42 %	39 %
		3+	20 %	30 %	49 %
	Severe exacerbation	1	18 %	54 %	29 %
		2	20 %	42 %	39 %
		3+	20 %	30 %	49 %
Very Severe COPD	No exacerbation	0	30 %	41 %	29 %
		1	16 %	50 %	34 %
		2	16 %	47 %	37 %
	Moderate exacerbation	3+	15 %	41 %	44 %
		1	12 %	28 %	60 %
		2	9 %	18 %	73 %
		3+	5 %	11 %	84 %
	Severe exacerbation	1	12 %	28 %	60 %
		2	9 %	18 %	73 %
		3+	5 %	11 %	84 %

Sanofi har utført tre ulike scenarioanalyser for overgangssannsynligheter innenfor kolsstadiene ved bruk av ulike baseline eksaserbasjonsrater. Baselineratene ble dermed ikke hentet fra Whittaker i disse scenarioanalysene, men fra andre kilder:

- Scenario 1: Eksaserbasjonsrater rapportert året før randomisering i BOREAS og NOTUS
- Scenario 2: Eksaserbasjonsrater rapportert gjennom studiene
- Scenario 3: RWE fra Imperial studien

DMPs vurdering

DMP vurderer det som rimelig å implementere overgangssannsynligheter innad i kolsstadier. De rekrutterte medisinske fagekspertene påpekte at tidligere eksaserbasjonshistorikk er en god prediktor for fremtidige eksaserbasjonsrater. Det er imidlertid knyttet stor usikkerhet til om overgangssannsynlighetene mellom kolsstadier i den innsendte modellen gir eksaserbasjonsrater som er representative for norsk klinisk praksis og som stemmer overens med den relative effekten som ble vist mellom dupilumab og SoC i BOREAS- og NOTUS-studiene.

Sanofi har brukt eksaserbasjonsrater rapportert av Whittaker som referanseverdier, fordelt på GOLD-stadier i henhold til Wallace, og deretter anvendt Whittakers insidens rate ratioer for å skalere disse for pasienter med eksaserbasjoner året før. Denne tilnærmingen bygger på flere underliggende antagelser, kombinerer ulike estimater og bruker resultater fra ulike kilder (ulike populasjoner og metodikk) som antas å samsvare, noe som kan føre til feilestimering.

Først og fremst vurderer DMP at det er stor risiko for heterogenitet mellom populasjonene som estimatene stammer fra for å estimere overgangssannsynligheter (Whittaker, Wallace) og den populasjonen de brukes på (modellpopulasjonen). Studiepopulasjonen viser seg blant annet å ha en høyere sykdomsbyrde (høyere andel i dårligere GOLD-stadier), sammenlignet med både Whittaker og Wallace sin populasjon.

Whittakers rate ratioer basert på en pasientpopulasjon med eosinofile > 300 vurderes som rimelig, og i samsvar med innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene.

Tabell 26: Eksaserbasjonsrater i Markov-modellen for moderate og alvorlige eksaserbasjoner i SoC-armen, basert på rater hentet fra Whittaker et al., justert i henhold til GOLD-stadie ved bruk av Wallace et al. og deretter justert basert på IRR-verdier (incidence rate ratios) fra Whittaker et al.

SOC	Exacerbation state	# of recent exacerbations	Rate Moderate	Rate Severe
Mild COPD	No exacerbation	0	0,50	0,10
	Moderate exacerbation	1	0,89	0,12
		2	1,22	0,14
		3+	1,97	0,17
	Severe exacerbation	1	1,24	0,27
		2	1,14	0,39
		3+	1,08	0,54
Moderate COPD	No exacerbation	0	0,61	0,11
	Moderate exacerbation	1	1,09	0,13
		2	1,49	0,15
		3+	2,40	0,19
	Severe exacerbation	1	1,51	0,29
		2	1,38	0,42
		3+	1,31	0,59
Severe COPD	No exacerbation	0	1,02	0,20
	Moderate exacerbation	1	1,82	0,24
		2	2,49	0,28
		3+	4,02	0,34
	Severe exacerbation	1	2,53	0,53
		2	2,32	0,77
		3+	2,19	1,07
Very Severe COPD	No exacerbation	0	0,82	0,34
	Moderate exacerbation	1	1,46	0,41
		2	2,00	0,47
		3+	3,23	0,58
	Severe exacerbation	1	2,03	0,90
		2	1,86	1,31
		3+	1,76	1,82

I konverteringen fra årlige rater til årlig sannsynligheter for ≥ 1 moderat og ≥ 1 alvorlig eksaserbasjon gjør Sanofi flere sterke antagelser som sannsynligvis ikke holder.

Sanofi har i beregningen av årlige eksaserbasjonsrater til årlige sannsynligheter tilført betydelig skjevhet i analysen. Sanofi har konvertert rater (moderate og alvorlige) separat til en årlig sannsynlighet ved hjelp av formelen $P = 1 - e^{-\lambda}$, dvs. en Poisson-prosess som antar at hendelser skjer uavhengig, jevnt fordelt i tid, og med en gjennomsnittlig rate (λ) per tidsenhet. For lave rater gir dette relativt fornuftige verdier (f.eks. $\lambda = 0,1$ gir ca. 9,5 %), men når ratene er høye fører denne fremgangsmåten til at de kombinerte sannsynlighetene for hendelser kan overstige 100 %, noe som er umulig. Sanofi har løst dette problemet med sannsynligheter som overstiger 100% ved å først beregne sannsynligheten for alvorlig eksaserbasjon ($P(severe) = 1 - e^{-\lambda_{severe}}$) for deretter å beregne sannsynligheten for moderat hendelse basert på $P(moderate) = \min(1 - P(severe), 1 - e^{-\lambda_{moderate}})$. På denne måten tvinges summen av sannsynligheter fra å overstige 100 %, men resultatet blir systematisk skjevt. Sanofi beregner så sannsynligheten for ingen hendelse som en restverdi, ($P(none) = 1 - P(severe) - P(moderate)$). Dersom man allerede har beregnet sannsynligheten for moderat eksaserbasjon ved $1 - P(severe)$, utelukker man muligheten for ingen

eksaserbasjon. Resultatet er at sannsynligheten for alvorlig hendelse overdrives, mens sannsynligheten for moderat hendelse og ingen hendelse undervurderes.

For å eksemplifisere, ta utgangspunkt i siste linje av tabellen over som beskriver eksaserbasjonsrater i placebo-armen. Den årlige raten for moderate og alvorlige eksaserbasjoner er henholdsvis 1,76 og 1,82, som konvertert til en årlig overgangssannsynlighet hver for seg blir 83% og 84%. Siden hendelsene i modellen er gjensidig utelukkende, kan ikke summen overstige 100 %. Sanofi håndterer dette ved å bruke 84 % for alvorlig hendelse, 16 % (beregnet: $1 - 84 \%$) for moderat hendelse, og 0 % (beregnet: $1 - 84 \% - 16 \%$) for ingen hendelse. Problemet med overestimering av sannsynlighet for alvorlige hendelser og underestimering av ingen hendelser i modellen er i sterk favør av dupilumab slik Sanofi har implementert det og kan derfor ikke aksepteres.

DMP legger til grunn de samme referanseverdiene (Tabell 22) som Sanofi (Whittaker 2022, justert med Wallace 2019), men håndterer omregningen til årlige sannsynligheter annerledes. Vi regner først ut raten for en hendelse ($\lambda_{total} = \lambda_{moderate} + \lambda_{severe}$), for så å finne sannsynligheten for ikke-hendelse ($P(none) = e^{-\lambda_{total}}$). Sannsynligheten for minst en alvorlig hendelse blir $P(any\ severe) = 1 - e^{-\lambda_{severe}}$, som er samme metode som Sanofi. Sannsynligheten for minst en moderat (ikke-alvorlig) blir $P(any\ moderate) = e^{-\lambda_{severe}} \times (1 - e^{-\lambda_{moderate}})$, som tilsvarer den felles sannsynligheten (ENG. joint probability) for ingen alvorlige hendelser og minst en moderat hendelse.

Tabell 27: Overgangssannsynligheter for SoC-armen, basert på konverteringen fra rater til sannsynligheter som presentert i grunnanalysen utført av Sanofi (Sanofis analyse), samt DMPs egne konverteringer (DMPs analyse).

SOC	Exacerbation state	# of recent exac.	Sanofis analyse			DMPs analyse		
			None	Moderate	Severe	None	Moderate	Severe
Mild COPD	No exacerbation	0	51 %	39 %	10 %	55 %	36 %	10 %
	Moderate exacerbation	1	30 %	59 %	11 %	36 %	52 %	11 %
		2	17 %	70 %	13 %	26 %	61 %	13 %
		3+	0 %	84 %	16 %	12 %	73 %	16 %
	Severe exacerbation	1	6 %	71 %	23 %	22 %	54 %	23 %
		2	0 %	68 %	32 %	22 %	46 %	32 %
		3+	0 %	59 %	41 %	20 %	39 %	41 %
Moderate COPD	No exacerbation	0	44 %	46 %	10 %	49 %	41 %	10 %
	Moderate exacerbation	1	21 %	66 %	12 %	30 %	58 %	12 %
		2	8 %	77 %	14 %	19 %	67 %	14 %
		3+	0 %	83 %	17 %	7 %	75 %	17 %
	Severe exacerbation	1	0 %	75 %	25 %	16 %	58 %	25 %
		2	0 %	65 %	35 %	16 %	49 %	35 %
		3+	0 %	56 %	44 %	15 %	41 %	44 %
Severe COPD	No exacerbation	0	18 %	64 %	18 %	30 %	52 %	18 %
	Moderate exacerbation	1	0 %	79 %	21 %	13 %	66 %	21 %
		2	0 %	76 %	24 %	6 %	70 %	24 %
		3+	0 %	71 %	29 %	1 %	70 %	29 %
	Severe exacerbation	1	0 %	59 %	41 %	5 %	54 %	41 %
		2	0 %	46 %	54 %	5 %	42 %	54 %
		3+	0 %	34 %	66 %	4 %	30 %	66 %
Very Severe COPD	No exacerbation	0	15 %	56 %	29 %	31 %	40 %	29 %
	Moderate exacerbation	1	0 %	66 %	34 %	15 %	51 %	34 %
		2	0 %	63 %	37 %	8 %	54 %	37 %
		3+	0 %	56 %	44 %	2 %	54 %	44 %
	Severe exacerbation	1	0 %	40 %	60 %	5 %	35 %	60 %
		2	0 %	27 %	73 %	4 %	23 %	73 %
		3+	0 %	16 %	84 %	3 %	13 %	84 %

Tilnærmingen DMP gjør har imidlertid fremdeles betydelige svakheter, blant annet at man antar at alle pasienter har samme underliggende rate til tross for at man vet at hendelser er autokorrelerte (noen pasienter får mange hendelser, de fleste får ingen), som gjør at vi kan underestimere sannsynligheten for «ingen hendelse».

For å demonstrere problemet viser DMP eksaserbasjonsratene og sannsynlighetene for ingen eksaserbasjon, ≥ 1 moderat eksaserbasjon og ≥ 1 alvorlig eksaserbasjon slik de ble observert i placeboarmene i BOREAS og NOTUS. Deretter viser DMP de årlige sannsynlighetene både basert på Sanofis konvertering av rater til sannsynligheter og basert på DMPs konvertering av rater til sannsynligheter. Det fremkommer da tydelig at ingen av konverteringene gir resultater som samsvarer med de observerte sannsynlighetene. DMPs konvertering gir resultater som er nærmere de faktiske

sannsynlighetene observert i studiene. Sannsynligheten for en hendelse er imidlertid fremdeles betydelig overestimert, særlig ved mer alvorlig KOLS. Problemet forsterkes videre når man deretter tillegger en fordeling (1, 2, 3+ eksaserbasjoner) til pasienter som har en eller flere eksaserbasjoner.

DMP beholder imidlertid metodikken med konvertering av rater til sannsynligheter for å kunne bevare den innsendte modellstrukturen, og muligheten for å kombinere data som rapporterer rater, men påpeker at resultatet da er heftet med svært stort potensial for feilestimering i retning av at analysen overestimerer behandlingseffekten av dupilumab og alvorligheten av kols. Eksempelvis, pasienter i placeboarmen med ukontrollert, alvorlig KOLS (GOLD 3) i BOREAS og NOTUS hadde om lag en 52 % sjanse for å ikke oppleve en eksaserbasjon i løpet av studieperioden, mens tilsvarende pasienter i DMPs hovedanalyse har en sannsynlighet for ingen eksaserbasjon på om lag 1-6% (opp fra 0 % i Sanofis analyse).

Tabell 28: Eksaserbasjonsrater observert i BOREAS- og NOTUS-studien.

Gold Stage	Moderate exacerbation (no severe) rates	Severe exacerbation rates
Mild COPD	0,16	0,00
Moderate COPD	0,66	0,06
Severe COPD	0,89	0,11
Very Severe COPD	1,26	0,07

Tabell 29: Sannsynligheter basert på eksaserbasjonsrater observert i BOREAS- og NOTUS- studiene.

Trial based 50-week probability (proxy for annual probability)			
Gold Stage	≥1 moderate	≥1 severe	no exac.
Mild COPD	11,8 %	0,0 %	88,2 %
Moderate COPD	35,7 %	4,9 %	59,4 %
Severe COPD	40,2 %	7,7 %	52,0 %
Very Severe COPD	53,1 %	6,3 %	40,6 %

Tabell 30: Sanofi sin metode for å estimere rate-baserte årlige sannsynligheter, basert på data fra BOREAS- og NOTUS- studiene.

Sanofi method for estimating rate-based annual probabilities			
Gold Stage	≥1 moderate	≥1 severe	no exac.
Mild COPD	14,8 %	0,0 %	85,2 %
Moderate COPD	48,3 %	5,8 %	45,9 %
Severe COPD	58,9 %	10,4 %	30,6 %
Very Severe COPD	71,6 %	6,8 %	21,6 %

Tabell 31: DMP sin metode for å estimere rate-baserte årlige sannsynligheter, basert på data fra BOREAS- og NOTUS- studiene.

DMP method for estimating rate-based annual probabilities			
Gold Stage	≥1 moderate	≥1 severe	no exac.
Mild COPD	14,8 %	0,0 %	85,2 %
Moderate COPD	45,5 %	5,8 %	48,7 %
Severe COPD	52,8 %	10,4 %	36,8 %
Very Severe COPD	66,8 %	6,8 %	26,4 %

De estimerte overgangssannsynlighetene antas å forbli konstante over hele tidshorisonten. Effekten av dupilumab utover 52 uker er imidlertid ikke undersøkt, og det er derfor usikkert om den relative effekten mellom dupilumab- og SoC-armen vedvarer over tid. Dersom den observerte relative effekten på eksaserbasjoner fra BOREAS- og NOTUS-studiene ikke opprettholdes over tid i klinisk praksis, kan dette medføre en systematisk overestimering av behandlingseffekt i resultatene.

Støtteanalyse

Til tross for at dataene for overgangssannsynlighetene er tilgjengelige i et relevant format fra studiene (BOREAS og NOTUS), har Sanofi brukt en omregning fra rater til sannsynligheter, basert på eksterne kilder, som ikke gir samme svar. Denne usikkerheten er grunnen til at DMP har gjennomført en støtteanalyse der eksaserbasjonsratene (kapittel 3.6.1.2.3) er modellert eksplisitt. En mer detaljert beskrivelse kan finnes i kapittel 4.1.3.

DMPs konklusjon om framskrivning av overgangssannsynligheter innad i kolsstadier

DMP legger til grunn samme datagrunnlag som Sanofi, men justerer konverteringen fra årlige rater til årlige sannsynligheter, som resulterer i mer troverdige overgangssannsynligheter.

3.6.1.3 Mortalitet

Kolspasienter har økt mortalitetsrisiko sammenlignet med den generelle befolkningen. I den helseøkonomiske modellen knytter Sanofi økt mortalitet til kolsstadier og alvorlige eksaserbasjoner, i tråd med to tidligere metodevurderinger (11;12). Dette er gjort for kolsstadier og eksaserbasjoner separat, ved bruk av standardisert mortalitetsratio (SMR), dvs. dødelighet sammenlignet med den justerte generelle populasjonen i mortalitetstabeller fra 2023.

Mortalitetstabeller for den generelle norske populasjonen inkluderer kolsavhengig mortalitet. For å unngå dobbelttelling, fjernet Sanofi kolsdødsfall fra bakgrunnsdødeligheten ved å trekke fra dødshendelser klassifisert som International Classification of Disease (ICD-10) kode J40-J44 (COPD-relaterte dødsfall).

Økt mortalitet relatert til kolsstadier

I grunnanalysen til Sanofi er økt mortalitet per kolshelsestadium estimert basert på Whittaker et al. (24), og en antagelse om at mild kols har en SMR = 1, dvs. samme dødelighet som den justerte generelle befolkningen.

Tabell 32: Mortalitetsrater (SMR) ved ulike kolsstadier.

	Sanofi sin grunnanalyse
Mild COPD	1,00
Moderate COPD	1,45
Severe COPD	2,33
Very Severe COPD	4,10

Økt mortalitet relatert til eksaserbasjoner

I tillegg til økt mortalitet relatert til kolsstadier antar Sanofi at pasienter som får alvorlige eksaserbasjoner har økt mortalitet i modellen. En case-fatality-rate på 15,6 % for alvorlige eksaserbasjoner ble brukt, basert

på et estimat fra en publisert kolsmodell av Hoogendoorn et al. (25). I modellen stammer case-fatality-raten fra en metaanalyse som kombinerte data fra flere studier (etter år 1990) og benyttet statistisk modellering for å beregne dødelighet ved ulike typer kolseksaserbasjoner, inkludert alvorlige tilfeller (26). Denne raten representerer økt mortalitet ved en alvorlig eksaserbasjon sammenlignet med en stabil fase.

Sanofi anerkjenner at bruken av to ulike kilder i grunnanalysen (Whittaker og Hoogendoorn) kan føre til usikkerhet og potensiell overestimering av dødelighet.

DMPs vurdering

Økt mortalitet for kolsstadier

DMP vurderer at bruken av ratene fra Whittaker et al. (24) for kolshelsestadiene er relevant, og legger til grunn det samme som Sanofi. Kilden som estimatene er hentet fra ser ut til å være basert på separate Cox-modeller for hver enkelt eksponeringsvariabel (eksaserbasjoner, FEV₁ % pred, GOLD (A-D) etc). Antallet observasjoner varierer mellom analysene, som indikerer at det ikke stammer fra én samlet multivariat modell. Fordi FEV₁ og eksaserbasjoner ikke nødvendigvis er inkludert i samme modell, er de ikke gjensidig justert for hverandre. Det betyr at HR (hasard ratio) for eksaserbasjoner delvis kan fange opp mortalitet som egentlig skyldes lav FEV₁ og omvendt.

Økt mortalitet for alvorlige eksaserbasjoner

Den økte mortalitetsraten ved eksaserbasjoner er basert på eldre studier (etter år 1990). DMP vurderer at denne kilden ikke er relevant for dagens situasjon, ettersom både behandling og klinisk oppfølging har endret seg betydelig siden studiene ble gjennomført.

Videre vurderer DMP at det foreligger risiko for dobbelttelling dersom eksaserbasjonsrelatert mortalitet inkluderes i tillegg til kolsstadiumspesifikke dødelighetsrater. Grunnen til dette er at den økte mortalitetsrisikoen ved eksaserbasjoner er reflektert i de helsestadiumbaserte dødelighetsratene. DMP fjerner derfor økt mortalitet for alvorlige eksaserbasjoner i hovedanalysen. I modellen innebærer det at overlevelsesgevinsten av dupilumab drives av bedring i FEV₁ ved behandlingsstart, og indirekte ved å forhindre eksaserbasjoner som fremskynder tap av lungefunksjon. Whittaker-studien inkluderte en bredere pasientpopulasjon enn de som er aktuelle for dupilumab i norsk klinisk praksis, der mange hadde få eller ingen eksaserbasjoner ved baseline. Selv om eksaserbasjonsfrekvensen i Whittaker-studien overordnet samsvarer med BOREAS og NOTUS, vil norske dupilumab-kandidater trolig ha flere eksaserbasjoner og mer alvorlig sykdom som assosieres med høyere mortalitet.

DMPs konklusjon om mortalitet

DMP legger til grunn økt mortalitet avhengig av kolsstadium. Imidlertid ekskluderes akutt dødelighetsrisiko knyttet til eksaserbasjoner, ettersom dette kan føre til dobbelttelling.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 34 viser oversikt over rapporterte bivirkninger samlet for BOREAS- og NOTUS-studiene. Det var ikke betydelige forskjeller mellom dupilumab og placebo i frekvensen av rapporterte bivirkninger totalt, alvorlige bivirkninger, bivirkninger av spesiell interesse (AESI) eller i antall pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger (32 og 28 pasienter i hhv. dupilumab- og placeboarmen). Henholdsvis 19 og 15 dødsfall ble registrert, hvorav ingen ble vurdert å skyldes behandlingen.

Tabell 33: Samlet oversikt over sikkerhetsdata fra BOREAS og NOTUS (fra innsendt dokumentasjon).

	Dupilumab (n=938)	Placebo (n=934)
Participants with any TEAE, n (%)	676 (72.1)	663 (71.0)
Participants with any severe TEAE, n (%)	108 (11.5)	117 (12.5)
Participants with any treatment emergent SAE, n (%)	125 (13.3)	147 (15.7)
Participants with any TEAE leading to death, n (%)	19 (2.0)	15 (1.6)
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation, n (%)	32 (3.4)	28 (3.0)
Participants with any treatment emergent AESI ^a , n (%)	79 (8.4)	76 (8.1)
Participants with any TEAE related to IMP, n (%)	50 (5.3)	36 (3.9)

AESI = adverse event of special interest; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event
 AESIs included systematic hypersensitivity, severe injection site reactions (lasting >24 hours), infections (i.e., serious infections, parasitic or opportunistic infections, infection requiring parenteral antimicrobial therapy or oral antimicrobial therapy for >2 weeks), pregnancy, symptomatic overdose with IMP or NIMP, clinically symptomatic eosinophilia, severe conjunctivitis or blepharitis, keratitis and significant ALT elevation.

Totalt sett uavhengig av behandlingsarm var de hyppigst rapporterte bivirkningene nasofaryngitt, covid-19, øvre luftveisinfeksjoner, bronkitt, samt diare, hodepine, ryggsmerte og kols.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer behandlingsrelaterte uønskede hendelser fra samlet BOREAS- og NOTUS-studiene som var rapportert hos minst 2 % i dupilumabarmen og hos minst 1 % flere pasienter enn i placeboarmen, presentert i Tabell .

Tabell 34: Behandlingsrelaterte uønskede hendelser i den innsendte helseøkonomiske modellen, basert på BOREAS og NOTUS.

Adverse event	Annual frequency	
	Dupilumab + background therapy	Background therapy
Headache	7.8%	6.6%
Back Pain	4.5%	3.1%
Urinary Tract Infection	3.0%	1.9%
Gastritis	2.0%	0.7%
Hypertension	3.4%	4.6%

Abbreviation: AE = adverse event

Sanofi har ikke inkludert nyttetap relatert til TEAE siden disse hendelsene var milde. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. Sanofi har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til dupilumab er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse, og at den er i samsvar med tidligere godkjente indikasjoner for dupilumab. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Forekomsten av uønskede hendelser er lav og relativt lik mellom behandlingsarmene. DMP vurderer at kostnadene relatert til de milde uønskede hendelsene etablert i modellen har lite betydning, og å ekskludere nyttetap vurderes som hensiktsmessig. IKER er ikke sensitiv til endringer i bivirkningsratene. DMP legger til grunn det samme som Sanofi i hovedanalysen og vurderer ikke dette videre.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Sanofi.

3.6.3 Livskvalitet

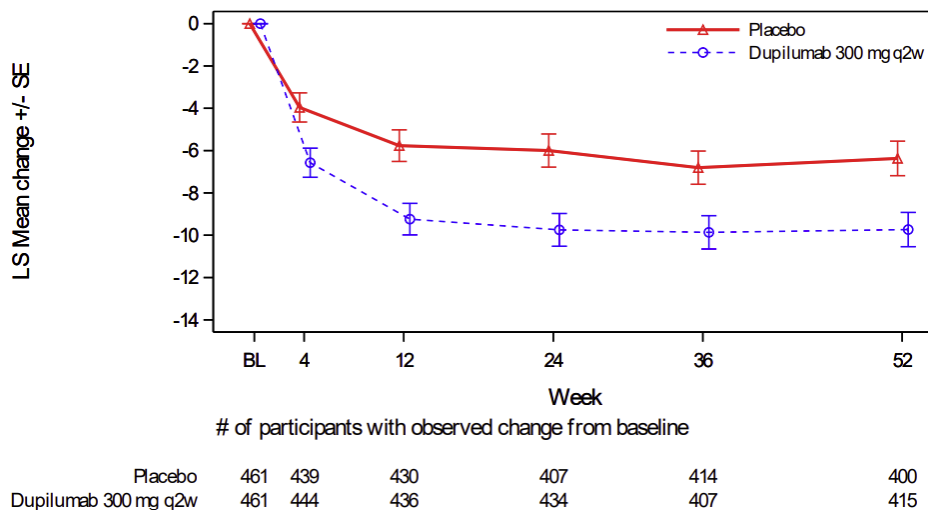
Innsendt klinisk dokumentasjon

I BOREAS-studien ble EQ-5D-5L målt kun ved baseline, mens det i NOTUS-studien ble samlet inn både ved baseline og ved uke 24 og uke 52. I tillegg ble livskvalitet i begge studiene målt med St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved baseline, uke 4, 12, 24, 36 og 52. SGRQ er et sykdomsspesifikt HRQoL-verktøy som er utviklet for å måle livskvalitet hos pasienter med obstruktive lungesykdommer. Det består av 50 spørsmål fordelt på tre hoveddeler som henholdsvis måler sykdomssymptomer, påvirkning av fysisk aktivitet og påvirkning av dagligliv, sosialt liv og emosjoner. Skalaen går fra 0-100, hvor høyere verdi indikerer dårligere livskvalitet.

Endring fra baseline til uke 52 i SGRQ totalskår og andel pasienter med SGRQ-skårforbedring ≥ 4 poeng fra baseline til uke 52 var sekundære endepunkter i BOREAS og NOTUS. En økning på minst 4 poeng er etablert som en endring av klinisk betydning. Tabell viser endring fra baseline i SGRQ ved 52 uker i BOREAS og NOTUS, og endring over tid fra BOREAS-studien er vist i Figur 4.

Tabell 35: LS gjennomsnittlig endring i SGRQ fra baseline ved 52 uker (13).

	Placebo	Dupilumab	<i>Least square</i> gjennomsnittlig forskjell (95 % konfidensintervall)	p-verdi
BOREAS	-6,369	-9,732	-3,363 (-5,459, -1,266)	0,0017
NOTUS	-6,444	-9,816	-3,371 (-5,811, -0,931)	0,0068



Figur 4 Endring i SGRQ fra baseline i ITT-populasjonen i BOREAS-studien ((13) Figur 16)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen implementerer effekten av behandling på pasientens livskvalitet ved å modellere helserelatert livskvalitet på følgende måte:

- Nytteverdier knyttet til kolsstadiene
- Nyttetap knyttet til eksaserbasjoner
- Nyttetap knyttet til CV-hendelser

Nyttevektene er aldersjustert i henhold til DMP sine retningslinjer.

Nytteverdier knyttet til kolsstadiene

På grunn av at EQ-5D ble målt ved et begrenset antall tidspunkter (kun ved baseline i BOREAS, og ved baseline, uke 24 og uke 52 i NOTUS), vurderte Sanofi at det var nødvendig å bruke SGRQ-data og mappe til EQ-5D. Det finnes eksisterende publikasjoner på mapping mellom SGRQ og EQ-5D (f.eks. Starki et al. (27)). Imidlertid ga denne mappingalgoritmen ikke godt samsvar med EQ-5D-5L-dataene ved baseline i NOTUS- og BOREAS-studiene (gjennomsnittlig EQ-5D-nytteverdiindeks (UK-tariff, Hernandez crosswalk) = 0,69; gjennomsnittlig nytteverdi ved mapping fra SGRQ til EQ-5D (Starkie) = 0,64). Sanofi gjennomførte derfor sin egen mapping-tilnærming mellom SGRQ og EQ-5D-5L ved bruk av data fra BOREAS- og NOTUS-studiene.

Nytteverdier (behandlingsspesifikke) etter kolsstadium og reduksjoner i nytteverdi assosiert med eksaserbasjoner (neste delkapittel) ble generert fra en lineær mixed model (LMM), på SGRQ-mappede nytteverdier og EQ-5D-data. Ettersom behandling ikke var en statistisk signifikant variabel i LMM ble ikke behandlingsspesifikke verdier brukt i grunnanalysen. Sanofi bruker bakgrunnsterapiens (SoC) nytteverdier, basert på SGRQ-mappede verdier, for begge behandlingsarmene i grunnanalysen (Tabell).

Tabell 36: Nyttvekter per kolshelsestadium i Sanofi sin grunnanalyse, for SoC-armen med behandling som koeffisient i regresjonsanalysen (fra innsendt dokumentasjon).

Kolsstadium	SGRQ Mapped – BOREAS- og NOTUS- studiene (Sanofi sin grunnanalyse der SoC-nytteverdier ble brukt i begge armene)
Mild kols	0.786
Moderat kols	0.732
Alvorlig kols	0.705
Svært alvorlig kols	0.645

Sanofi inkluderte også EQ-5D-5L data rapportert fra NOTUS-studien i modellen. Data fra SoC-armen ble brukt for begge behandlingsarmene. DMP etterspurte en annen regresjonsanalyse, basert på EQ-5D-data fra NOTUS- studien, som ikke inkluderte behandling som en koeffisient, da dette ikke er det samme som å bruke nytteverdier kun fra SoC-behandling. Resultatene er presentert i Tabell .

EQ-5D-5L-dataene ble justert til EQ-5D-3L ved bruk av UK crosswalk tariff (28).

Tabell 37: Nyttvekter per kolshelsestadium uten behandling som en koeffisient i regresjonsanalysen (Kilde: Sanofi).

Kolsstadium	Nyttevekter hentet fra NOTUS EQ-5D data (behandling er ikke en koeffisient i regresjonsanalysen)
Mild kols	0,786
Moderat kols	0,751
Alvorlig kols	0,708
Svært alvorlig kols	0,637

Nyttetap knyttet til eksaserbasjoner

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det lagt til nyttetap for akutte eksaserbasjoner, basert på SGRQ-mapped verdier (Tabell). Sanofi har antatt at nyttetapet ved en eksaserbasjon varer i 3 måneder. Estimaten fra NOTUS-studien basert på EQ-5D-data er basert på den etterspurte regresjonsanalysen uten behandling som koeffisient.

Tabell 38: Nyttetap knyttet til eksaserbasjoner basert på alvorlighetsgrad, og antatt varighet (fra innsendt dokumentasjon).

Eksaserbasjoner	Akutt innvirkning		Kilde
	Nyttetap	Periode (Måneder)	
Moderat eksaserbasjon	0.03	3	NOTUS
Alvorlig eksaserbasjon	0.04	3	
Moderat eksaserbasjon	0.02	3	SGRQ mapped. BOREAS+NOTUS
Alvorlig eksaserbasjon	0.06	3	

Nyttetap knyttet til bivirkninger og CV-hendelser

Bivirkningene som er inkludert i den helseøkonomiske modellen (se kapittel 3.6.2) var alle milde, og det ble derfor ikke inkludert noe nyttetap knyttet til dette i den innsendte modellen. I tillegg til bivirkninger opplever pasientene i modellen CV-hendelser, som er presentert i kapittel 3.7.5. CV-hendelser var tilknyttet et nyttetap hentet fra Stern et al. (29). Denne studien gjennomførte en systematisk gjennomgang, nettverksmetaanalyse og kostnadseffektivitetsanalyse av orale antikoagulantia for primærprofylakse, behandling og sekundærprofylakse av venøs tromboembolisk sykdom og forebygging av slag ved atrieflimmer.

DMPs vurdering

BOREAS- og NOTUS-studiene viser en bedring i livskvalitet målt med SGRQ, som opprettholdes i hele studieperioden. Bedringen er relativt moderat, ca. 3,3 poeng for dupilumab sammenlignet med placebo, mens en bedring på minst 4 poeng generelt regnes som klinisk relevant. Også pasienter i placeboarmen hadde i gjennomsnitt en bedring fra baseline som var klinisk relevant i forhold til denne grensen (hhv. bedring på 6,4 og 9,7 poeng for placebo- og dupilumabarmen), men i placeboarmen hadde ca. 43 % en bedring over 4 poeng, mens det i dupilumabarmen var 51 %.

Nytteverdier knyttet til kolsstadiene

Ifølge DMP sine retningslinjer for innsending av dokumentasjon til metodevurdering, skal EQ-5D data fra studien brukes dersom det er tilgjengelig. EQ-5D-data er kun tilgjengelig fra NOTUS-studien, men DMP vurderer dette som tilstrekkelig siden BOREAS- og NOTUS-studiene er sammenlignbare i design, og pasientpopulasjonen i NOTUS er forholdsvis stor (721 pasienter). I tillegg er mappingalgoritmen brukt i Sanofi sin grunnanalyse usikker. DMP legger derfor til grunn EQ-5D-data basert på etterspurt regresjonsanalyse (uten behandling som koeffisient), presentert i Tabell .

Nyttetap knyttet til eksaserbasjoner

Sanofi sin innsendte dokumentasjon basert på estimeringen av nyttetap for moderat og alvorlig eksaserbasjon, basert på EQ-5D data, blir lagt til grunn i DMP sin hovedanalyse.

DMP vurderer imidlertid at varigheten av nyttetap per eksaserbasjon er for lang. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, vurderes symptomer å være betydelige i 2-4 uker for en moderat eksaserbasjon

og 1-2 mnd for en alvorlig, men fagekspertene påpeker at dette er svært usikkert. På bakgrunn av dette legger DMP til grunn en antagelse om at en moderat eksaserbasjon varer i 3 uker og en alvorlig eksaserbasjon har en varighet på 6 uker i hovedanalysen.

Nyttetap ved bivirkninger og CV hendelser

Nytteverdiene som er knyttet til kolshelsestadiene og til eksaserbasjoner kan potensielt inkludere nyttetap forbundet med CV-hendelser. Dvs. at effekten av CV-hendelser allerede kan være delvis integrert i de eksisterende nytteverdiene som benyttes i modellen. Det innebærer derfor risiko for dobbelttelling dersom et separat nyttetap knyttet til CV-hendelser inkluderes. På bakgrunn av dette har DMP valgt å ikke inkludere nyttetap for CV-hendelser i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger til grunn nyttevekter for kolsstadiene fra den etterspurte regresjonsanalysen, basert på EQ-5D-data fra NOTUS-studien.

For nyttetap knyttet til eksaserbasjoner benytter DMP de samme nytteverdiene som Sanofi, men justerer varigheten til henholdsvis 3 uker for moderate eksaserbasjoner og 6 uker for alvorlige eksaserbasjoner.

DMP inkluderer ikke nyttetap som følge av CV-hendelser eller uønskede hendelser.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

Kostnader som er inkludert i den innsendte helseøkonomiske modellen er:

- Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator
- Administrasjonskostnader
- Kostnader ved uønskede hendelser
- Behandlingsrelaterte kostnader forbundet med helsestadier
- Kostnader forbundet med CV-hendelser

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Legemiddelprisen for dupilumab i innsendt dokumentasjon var 11 865 NOK. DMP har justert til gjeldende pris i modellen til 12 303 NOK basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.).

Legemiddelkostnader og administrasjonshyppighet forbundet med SoC i den innsendte modellen var basert på tre ulike trippelpreparater i henhold til markedsandeler (Kapittel 3.4). Det var noen små forskjeller i kostnader for de ulike trippelterapiene, men disse endringene har minimal påvirkning på IKER. Derfor vurderer DMP ikke dette videre og legger til grunn det samme som Sanofi.

For pakker som har flere pakkealternativer ble den største pakken valgt, da det kreves flere doser for denne indikasjonen, noe som gjør større pakker mer økonomisk og bedre tilpasset klinisk praksis. DMP vurderer dette som rimelig. Modellen tar ikke hensyn til legemiddelsvinn.

Legemiddelkostnader per syklus (ett år) er presentert i Tabell .

Tabell 39: Legemiddelkostnader per syklus i den helseøkonomiske modellen (NOK), maksimal AUP uten mva.

Behandling	Kostnad per syklus/år (NOK)
Dupilumab + SoC	181 579
SoC	21 091

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som Sanofi, men har endret til gjeldende legemiddelpris for dupilumab.

3.7.2 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det antatt at 100 % av pasientene i dupilumabarmen selv administrerer behandlingen. På bakgrunn av dette er det ikke inkludert løpende administrasjonskostnader i modellen. Det er imidlertid inkludert en engangskostnad for opplæring av pasienter i selvadministrasjon av behandlingen.

DMPs vurdering

DMP vurderer, basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene, at administrasjonskostnader i modellen er rimelig. Fagekspertene påpeker at opplæring ved to injeksjoner er vanlig. Ettersom denne kostnaden ikke er betydelig for IKER, legger DMP til grunn samme tilnærming som Sanofi.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som Sanofi.

3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til uønskede hendelser i den innsendte helseøkonomiske modellen er hentet fra DMP sin enhetskostnadsbase. Siden bivirkninger var vurdert som ikke alvorlige, ble enhetskostnadene antatt å tilsvare kostnaden for ett legebesøk hos fastlege, NOK 376. (30).

DMPs vurdering

DMP legger til grunn de samme kostnadene for uønskede hendelser som Sanofi, og vurderer ikke dette videre. Uønskede hendelser som er inkludert i modellen, presentert i kapittel 3.6.2, har svært liten påvirkning på IKER.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som Sanofi.

3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen

Innsendt dokumentasjon

Ressursbruk i den innsendte helseøkonomiske modellen er knyttet til både kolsstadium og eksaserbasjoner separat. Årlig ressursbruk knyttet til kolshelsestadiene har Sanofi hentet fra Oostenbrink et al. (19). I denne kilden var ressursbruk basert på en tidligere kostnadseffektivitetsanalyse fra 2004, hvor estimatene ble hentet fra en nederlandsk populasjon. Mild kols ble ikke inkludert i denne studien, og ressursbruk for dette stadiet ble antatt å være den samme som for personer med moderat kols.

Norske kostnader er hentet fra Innsatsstyrt finansiering, FHI, Den norske legeforening og DMP sin enhetskostnadsdatabase.

DMPs vurdering

Sanofi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk for å finne kilder til ressursbruk, noe som fører til risiko for selektiv bruk av data. DMP vurderer kilden som ligger til grunn som usikker, da det er basert på estimer fra 2004, hvor behandlingen ikke var lik behandlingen som gis i dag. I tillegg blir eksaserbasjoner definert som «*The definition of exacerbation severity was based on physicians' assessments of the extent to which an exacerbation interfered with the ability to perform usual activities*», som er ulik sammenlignet med definisjonen som ligger til grunn i denne analysen (31). Generelt vurderer DMP estimatene for ressursbruk som usikre.

DMP vurderer at det er usikkert om estimatene for ressursbruk og tilhørende kostnader er representative for norsk klinisk praksis. DMP legger imidlertid i hovedsak til grunn de samme forutsetningene som Sanofi, men har justert enkelte estimer som har særlig innvirkning på resultatene:

- **Dager på sykehus ved alvorlige eksaserbasjoner:**

Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fageksperter og Helseatlas kols (32) vurderer DMP at gjennomsnittlig liggetid på sykehus ved en alvorlig eksaserbasjon er rundt en uke (ikke 11 dager som i Sanofis estimat).

- **Kostnad for oksygenbehandling:**

Sanofi benytter DRG 823U (hyperbar oksygenbehandling), dvs. oksygenbehandling i trykkammer på sykehus som f.eks. benyttes ved sårheling, -infeksjoner og dykkersyke, som kostnadsgrunnlag for oksygenbehandling. Basert på innspill fra de medisinske fageksperter konsulert av DMP, vil pasienter som har behov for oksygenterapi motta denne behandlingen kontinuerlig gjennom året. Dette medfører at kostnaden Sanofi la til grunn var om lag 850 000 NOK årlig per pasient som mottok oksygenterapi. DMP vurderer at DRG 823U ikke er representativ for hjemmebehandling med oksygen og at kostnaden er betydelig overestimert. Kostnadsgrunnlaget er derfor justert til omtrent 13 000 NOK årlig for oksygenbehandling hjemme, basert på informasjon fra Sykehusinnkjøp.

DMP understreker at det fortsatt er knyttet usikkerhet til estimatene for ressursbruk og kostnader i hovedanalysen, og at det er risiko for både over- og underestimering.

DMP legger til grunn, på lik linje som Sanofi, at mild kols har tilsvarende ressursbruk som moderat kols, da dette har minimal betydning for resultatene.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Sanofi, men nedjusterer kostnadene for alvorlige eksaserbasjoner og for hjemmebehandling med oksygen basert på innspill fra medisinske fageksperter og Sykehusinnkjøp. Kostnadsestimatene er usikre, og det er risiko for både over- og underestimering.

3.7.5 CV-hendelser og kostnader

Innsendt dokumentasjon og implementering i den helseøkonomiske modellen

Den innsendte modellen inkluderer ikke-fatale kardiovaskulære (CV)-hendelser. CV-hendelser ble definert som et sammensatt utfall av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag, ustabil angina og forbigående iskemisk anfall.

Forekomsten av ikke-fatale CV-hendelser i beslutningstreet i den innsendte modellen er basert på data fra BOREAS- og NOTUS-studiene (Tabell). I Markov-modellen er insidens av ikke-fatale CV-hendelser stratifisert etter eksaserbasjonsstatus og basert på data fra Kunisaki et al. (33), presentert i Tabell . Kunisaki var en sekundær kohortanalyse av SUMMIT (Study to understand Mortality and Morbidity Trial)-studien, som inkluderer nåværende og/eller tidligere røykere med moderat kols.

I den innsendte modellen er CV-hendelser tilknyttet kostnad og nyttetap. Nyttetap er nærmere beskrevet i kapittel 3.6.3.

Sanofi modellerer CV-hendelser som enkeltstående hendelser, og ikke som separate helsestadier. CV-hendelser ble definert som et sammensatt utfall av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag, ustabil angina og forbigående iskemisk anfall.

Tabell 40: Forekomst av CV-hendelser fra BOREAS- og NOTUS-studiene.

Treatment	Pooled (BOREAS + NOTUS) %
Dupilumab + background therapy	0.53%
Background therapy	1.28%

Tabell 41: Forekomst av CV-hendelser i Markov-modellen basert på Kunisaki et al. (33).

Exacerbation State	Incidence %
No exacerbation ^a	1.3%
Moderate exacerbation ^b	2.8%
Severe exacerbation ^b	4.1%

CV-hendelser i den innsendte modellen er delt opp i hjerteinfarkt, hjerneslag, ustabil angina og transitorisk iskemisk anfall. Fordelingen mellom de ulike CV-hendelsene er hentet fra Kunisaki et al (33), og denne fordelingen er antatt å være konstant både i studieperioden (beslutningstreet) og Markov-perioden (Tabell 42). Kostnader er hentet fra Innsatsstyrt finansiering (34).

Tabell 42: Fordeling av CV-hendelser i modellen og CV-relaterte enhetskostnader.

	Proportion	Mean cost: Acute event (NOK)
Stroke	30.5%	91 277
Myocardial infarction	41.5%	34 066
Unstable angina	19.9%	35 476
Transient ischemic attack	8.2%	39 708
Source:	Kunisaki et al., 2018 (33)	Innsatsstyrt finansiering 2024

DMPs vurdering

BOREAS- og NOTUS-studiene viser ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av CV-hendelser mellom behandlingsarmene (13). DMP vurderer derfor implementeringen av ulike CV-hendelser i beslutningstreet som usikker. Ettersom dette ikke har stor påvirkning på IKER, legger DMP til grunn det samme som Sanofi.

Markov-modellen legger til grunn CV-hendelser som en funksjon av eksaserbasjoner. Denne tilnærmingen fører til en lavere forekomst av CV-hendelser for dupilumabarmen, da pasienter over tid oppnår bedre effekt på behandling med dupilumab sammenlignet med SoC-armen. DMP vurderer at denne antagelsen er usikker, siden tilgjengelig data fra studiene ikke viser en signifikant forskjell mellom behandlingsarmene. Samtidig anerkjenner DMP at det er etablert at kolspasienter har økt risiko for CV-hendelser. CV-hendelser har begrenset påvirkning på IKER. DMP vurderer derfor ikke dette videre, og benytter samme modellering av CV-hendelser i Markov-modellen som Sanofi.

DMPs konklusjon om CV-hendelser og kostnader

DMP legger til grunn det samme som Sanofi og vurderer ikke dette videre, ettersom innvirkningen på IKER er begrenset.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på ett eller flere av legemidlene i analysen.

Resultater med konfidensielle priser finnes i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 43 viser firmaets grunnanalyse, basert på en noe lavere legemiddelpris for dupilumab (11 865 NOK uten mva.) sammenlignet med den oppdaterte maksimale AUP uten mva. (12 303 NOK) som DMP har lagt til grunn i sin hovedanalyse.

Tabell 43. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Dupilumab	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 765 999	1 344 613	421 385
Totale QALYs	5,68	4,82	0,84
Totale leveår	8,20	7,06	1,14
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	492 328		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	369 646		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Sanofi sin analyse bortsett fra følgende:

- Seponeringsrate
- FEV₁-effekt utover studieperioden i BOREAS og NOTUS
- Overgangssannsynligheter mellom kolsstadier (gradvis FEV₁-nedgang i Markov-modellen)
- Stoppregel (responsvurdering)
- Rate ratio (eksaserbasjonseffekt mellom dupilumab- og SoC-armen)
- Eksaserbasjonsrater som inngår i beslutningstreet
- Overgangssannsynligheter innad i kolsstadier (mellom mild, moderat og alvorlig eksaserbasjon)
- Mortalitet
- Varighet på nyttetap ved eksaserbasjoner
- Nyttetap ved kardiovaskulære hendelser
- Legemiddelpris for dupilumab
- Ressursbruk forbundet med helsestadier i modellen

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Sanofi sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 44. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Sanofi sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Sanofi sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Sanofi sin grunnanalyse				492 328
Seponeringsrate	9,3 % i beslutningstreet 15 % i Markov-modellen	9,3 % ut tidshorizonten	4.4	562 846 (+ 70 518)
Ekstra mereffekt på FEV ₁ -nivå for dupilumab utover studiedata for dupilumabarmen sammenlignet med SoC	Ja	Nei	3.6.1.1.1	706 451 (+ 241 123)
Gradvis FEV ₁ -nedgang, vil fortsatt opprettholde den relative effekten fra studiene	Sanofi sine beregninger basert på Fenwick et al.	DMP sine beregninger basert på Fenwick et al.	3.6.1.1.2	(559 768) (+ 67 440)
Eksaserbasjonsrater som inngår i beregningene i beslutningstreet	BOREAS- og NOTUS-studiene året før studiestart	RWE	3.6.1.2.3	500 509 (+ 8 181)
Mereffekt av dupilumab på eksaserbasjoner basert på studiedata	GOLD-spesifikk rate ratio	Ikke GOLD-spesifikk rate ratio	3.6.1.2.4	761 531 (+ 224 203)
Stoppregel dupilumab	Inkludert. Medfører økt behandlingseffekt av dupilumab på eksaserbasjoner	Ekskludert	3.6.1.2.4	787 755 (+ 295 427)
Overgangssannsynligheter innad i kolsstadier	Sanofi sine beregninger basert på Whittaker et al.	DMP sine beregninger basert på Whittaker et al.	3.6.1.2.6	761 653 (+ 269 325)
Mortalitet	Økt mortalitet ved kolsstadium og eksaserbasjon	Økt mortalitet ved kolsstadium, men ingen økt mortalitet ved eksaserbasjon pga. sannsynlig dobbelttelling	3.6.1.3	602 555 (+ 110 227)
Varighet av nyttetap ved eksaserbasjoner	3 måneder	2 uker ved moderat eksaserbasjon og 6 uker ved alvorlig eksaserbasjon	3.6.3	491 349 (- 979)
Nyttetap ved CV-hendelser	Inkludert	Ikke inkludert	3.6.3	494 480 (+ 2 152)
Legemiddelkostnad dupilumab (maksimal AUP uten mva.)	11 865 NOK	12 303 NOK (gjeldende pris)	3.7.1	516 615 (+ 24 287)
Ressursbruk per helsestadium	Basert på Oostenbrink et al.,	Noe justert basert på innspill fra de rekrutterte fagekspertene og Sykehusinnkjøp	3.7.4	553 797 (+ 61 469)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 45. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Dupilumab	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 687 430	942 488	744 942
Totale QALYs Totale leveår	7,31 10,43	7,20 10,32	0,11 0,11
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	6 633 306 6 785 883		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP vurderer det som uhensiktsmessig å gjennomføre scenarioanalyser knyttet til hovedanalysen. Dette skyldes at modellstrukturen gjør det utfordrende å isolere og utforske effekten av enkeltvariabler, på grunn av hvordan alt henger sammen i modellen.

Støtteanalyser

For å belyse usikkerheten knyttet til modelleringen av eksaserbasjoner i den innsendte modellen, som også benyttes i hovedanalysen til DMP, har DMP gjort en støtteanalyse med en forenklet modellstruktur.

Analysen fokuserer kun på eksaserbasjoner over ett år og ekskluderer kolsstadier, mortalitet, ressursbruk og CV-hendelser. Modellen sammenligner dupilumab med SoC og inkluderer kostnader knyttet til behandling og hver eksaserbasjon og nyttetap assosiert med hver unngåtte eksaserbasjon. Estimer brukt i støtteanalysen er hentet fra hovedanalysen.

Kostnad per eksaserbasjon er satt til ca. 33 000 NOK, basert på et vektet gjennomsnitt for en moderat og alvorlig eksaserbasjon. Legemiddelkostnaden for dupilumab er satt til ca. 160 000 NOK per år (maksimal AUP uten mva.), ekskludert SoC-kostnader ettersom dette blir gitt til pasienter i begge armene.

Eksaserbasjonsratene over ett år, moderat og alvorlig samlet, er 1,6 for dupilumabarmen og 2,3 for SoC-armen per pasient, i tråd med både ratene observert før studieperioden (BOREAS og NOTUS) og effekt fra studieperioden (rate ratio på 0,7 uavhengig av kolsstadium). Hver eksaserbasjon antas å medføre et nyttetap på 0,0033, tilsvarende et månedlig helsetap på 0,04 fordelt over ett år ($0,04 \cdot 0,5/12$). Varighet på nyttetapet representerer et antatt vektet gjennomsnitt mellom varigheten på moderate (2 uker) og alvorlige eksaserbasjoner (6 uker).

Støtteanalysen gir en IKER på ca. 131 millioner NOK per QALY, som tyder på at resultatene er sensitive til hvordan eksaserbasjoner håndteres, og understreker usikkerheten i hovedanalysen til DMP. DMP påpeker imidlertid at dette er en svært forenklet analyse.

Ettersom det første året i hovedanalysen til DMP skal reflektere studieperioden (BOREAS og NOTUS) gjennom et beslutningstre, vurderte DMP at det også er relevant å belyse resultater fra hovedanalysen med et 1-års tidsperspektiv. Det første året i hovedanalysen er betydelig mer kompleks enn støtteanalysen, men illustrerer usikkerheten og sensitiviteten knyttet til langtidsantagelser i modellen. Med et 1-års tidsperspektiv i hovedanalysen, som representerer studietiden, beregnes en IKER på 65 millioner NOK per QALY.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med SoC.

Tabell 46. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	16,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	9,5
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	6,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for dupilumab sammenlignet med SoC, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

6,6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

6,8 millioner NOK per vunnet leveår

DMP mener at det er betydelig usikkerhet knyttet til modellstruktur, beregningsmetoder og antagelser som er lagt til grunn. DMP har i sin hovedanalyse gjort ulike justeringer, men til tross for dette er det fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til modellen og resultatene som presenteres.

Modellen er kompleks og sterkt avhengig av interne sammenhenger, noe som gjør det vanskelig å isolere enkeltstående usikkerhetsmomenter uten å vurdere helheten. Generelt er det stor usikkerhet knyttet til modellering av sykdomsprogresjonen og relativ effekt etter studieperioden. Dette gjelder spesielt modellering av FEV₁, eksaserbasjoner og mortalitet, samt sammenhengen mellom disse. I tillegg, ettersom flere inputparametere og justeringer i modellen stammer fra både studiedata og flere eksterne kilder, foreligger det betydelig risiko for blant annet feilestimeringer, bruk av data og antagelser som ikke stemmer overens med hverandre, og som ikke samsvarer med studiedata (relativ effekt) eller med norsk klinisk praksis.

Justeringer og antakelser som DMP legger til grunn i hovedanalysen, inkludert begrunnelse, referanse til relevante kapitler og påvirkning på IKER er oppsummert i kapittel 4.1.2. Til tross for disse justeringene foreligger det fortsatt betydelig usikkerhet i DMP sin hovedanalyse, både knyttet til enkeltparametere og særlig til sammenhengen mellom parameterne i modellen. Usikkerhetsmomentene er oppsummert under, mens mer detaljerte beskrivelser finnes i de respektive kapitlene.

FEV₁-behandlingseffekt (kapittel 3.6.1.1.1)

FEV₁-effekten som etableres i beslutningstreet, og dermed bestemmer pasientfordelingen ved starten av Markov-modellen, er basert på data fra BOREAS- og NOTUS-studiene (både absolutt og relativ effekt). DMP vurderer imidlertid at den absolutte FEV₁-effekten trolig er noe overestimert i begge behandlingsarmene. Det oppstår derfor usikkerhet når andre modellerte inputverdier er direkte avhengig av den absolutte FEV₁-fordelingen som etableres i modellen, selv om den relative FEV₁-effekten mellom behandlingsarmene anses som representativ for klinisk praksis. En overestimering av absolutt effekt på FEV₁ kan gi høyere beregnet mereffekt for dupilumab over tid i modellen, grunnet andre inputverdier.

FEV₁-nedgang (kapittel 3.6.1.1.2)

I Markov-modellen antas en gradvis forverring av lungefunksjon (FEV₁) over tid, men dette kan avvike fra faktisk sykdomsprogresjon grunnet forenklete beregninger og antagelser, samt at FEV₁-nedgangen er basert på eldre data som ikke har framkommet fra et systematisk litteratursøk. Ved bruk av nedgangsratene forutsetter modellen at den relative FEV-effekten mellom behandlingene vist i studiene opprettholdes gjennom hele tidshorisonten, som generelt er usikkert. I sammenheng med dette er det også usikkert om den simulerte relative FEV₁-effekten mellom behandlingsarmene, ved bruk av nedgangsratene i modellen, faktisk samsvarer med studieresultatene. I hovedanalysen til DMP øker nedgangsratene ved forekomst av eksaserbasjoner, noe som indirekte fører til høyere mereffekt av dupilumab over tid sammenlignet med resultatene fra studiene.

Eksaserbasjoner (kapittel 3.6.1.2)

DMP vurderer at modelleringen av eksaserbasjoner som en helhet er det største usikkerhetsmomentet knyttet til modellen. Til tross for at DMP har utført noen endringer i Sanofi sin innsendelse, er usikkerheten fortsatt stor, særlig med hensyn til generaliserbarhet til norsk klinisk praksis og samsvar med

studieresultater. Eksaserbasjoner er modellert ved bruk av eksaserbasjonsrater, rate ratioer som reflekterer effekt av dupilumab på eksaserbasjoner, en fast fordeling basert på antall eksaserbasjoner per syklus og overgangssannsynligheter innad i kolsstadiene:

- **Eksaserbasjonsrater (kapittel 3.6.1.2.3):** I hovedanalysen til DMP er eksaserbasjonsratene basert på RWE-data. Generelt vurderer DMP at generaliserbarheten til norsk klinisk praksis er noe usikker. Usikkerheten øker imidlertid ved at modellen ikke reflekterer ratene direkte. Dette er grunnlaget til den forenklete støtteanalysen over et år som DMP utførte. RWE-eksaserbasjonsratene brukes imidlertid indirekte i beslutningstreet, der de konverteres til sannsynligheter og justeres basert på fordelingen av antall eksaserbasjoner. Denne dobbelte justeringen av samme parameter (eksaserbasjonsrater per år og fordeling basert på antall eksaserbasjoner per år) kompliserer modellen, tillegger usikre antagelser og kan føre til overestimering av eksaserbasjonshendelser. I Markov-modellen brukes ikke disse ratene til å modellere eksaserbasjoner.
- **Eksaserbasjonseffekt (kapittel 3.6.1.2.4)**
Rate ratioene fra BOREAS- og NOTUS-studiene reflekterer den relative effekten av dupilumab på eksaserbasjoner i modellen, som er gjort uavhengig av kolsstadium i hovedanalysen til DMP. Dette kan imidlertid undervurdere og/eller overvurdere forskjellen mellom FEV₁-nivåer og potensielt gi skjevheter i resultatene. I tillegg er effekten på alvorlige anfall svært usikker, da disse bare utgjorde 10 % av eksaserbasjonene som forekom i studieperioden, og effekten på disse alene var ikke signifikant. Videre er det noe usikkerhet i om disse rate ratioene reflekteres på riktig måte over tid i modellen, som diskuteres i de neste avsnittene.
- **Fordeling basert på antall eksaserbasjoner (kapittel 3.6.1.2.5)**
Fordelingen som definerer hvor mange eksaserbasjoner en pasient har per syklus i modellen, er hentet fra BOREAS- og NOTUS-studiene. Fordelingen antas å samsvare med RWE-rater i beslutningstreet og overgangssannsynlighetene innad i kolsstadier, som introduserer usikkerhet ettersom estimatene er hentet fra ulike kilder og populasjoner. I tillegg varierer ikke fordelingen med FEV₁-nivå i hovedanalysen til DMP, noe som er en forenkling sammenlignet med virkeligheten og muligens vil føre til skjevheter i resultatene. Omfanget er ukjent.
- **Overgangssannsynligheter innad i FEV₁-stadier (kapittel 3.6.1.2.6)**
Forflytting innad i kolsstadiene er modellert i Markov-modellen, og modelleres direkte sammen med fordelingen basert på antall eksaserbasjoner (kapittel 3.6.1.2.5). Overgangssannsynlighetene er beregnet basert på eksaserbasjonsrater fra Whittaker et al. justert etter GOLD-stadium (Wallace et al.), IRRs fra Whittaker et al. tilpasset behandlingseffekt fra BOREAS- og NOTUS- studiene (rate ratioene, kapittel 3.6.1.2.4), konvertert til årlige sannsynligheter basert på usikre antagelser, samt antatt å passe med resten av inputverdiene i modellen over hele tidshorisonten. Dette innebærer flere lag av betydelig usikkerhet knyttet til blant annet kildedata og generaliserbarhet, justeringer og konsistens med sykdomsforløpet og studieresultater. DMP har justert enkelte av antagelsene som lå til grunn, men muligheten for endringer er begrenset av den innebygde modellstrukturen. Videre antas den relative effekten observert i studiene å opprettholdes gjennom hele modellens tidshorisont, noe som også innebærer usikkerhet. DMP vurderer generelt at det fortsatt foreligger stor usikkerhet i hovedanalysen relatert til disse overgangssannsynlighetene. Sammenlignet med sannsynligheten for eksaserbasjonshendelser observert i placeboarmen i BOREAS og NOTUS, viser de estimerte overgangssannsynlighetene i hovedanalysen en overestimering av eksaserbasjonshendelser, spesielt ved alvorlig KOLS. Dette forsterkes ytterligere når pasienter med eksaserbasjoner tillegges en fordeling basert på antall eksaserbasjoner.

DMP vurderer at modelleringen av eksaserbasjoner ideelt sett burde vært basert direkte på studienes eksaserbasjonsrater, reflektert gjennom kortere sykluslengde, for å bedre fange opp den observerte behandlingseffekten med mindre usikkerhet og kompleksitet. Dette er ikke mulig grunnet modellstrukturen i Sanofi sin innsendte modell. Derfor har DMP gjennomført en veldig forenklet støtteanalyse for å reflektere

dette, som resulterte i en IKER på 131 millioner NOK per QALY. Selv om dette ikke anses som et representativt resultat, illustrerer analysen den betydelige usikkerheten knyttet til modellens struktur og forutsetninger for eksaserbasjoner.

For å illustrere usikkerheten knyttet til modellering ytterligere, viser DMP til resultater fra hovedanalysen med et 1-års perspektiv. Denne perioden viser til beslutningstreet som teoretisk skal representerer studietiden. Problemet er imidlertid at, selv med alle valgbare parametere satt til å reflektere studien, reproduserer ikke modellen studieresultater. Grunnen til dette er trolig antagelsene knyttet til ratekonvertering, som mulig overestimerer eksaserbasjonshendelser. Analysen viser til en IKER på 63 millioner NOK per QALY, som er en økning på 56 millioner sammenlignet med et livstidsperspektiv i hovedanalysen. Resultatene illustrerer nok en gang usikkerheten til mindre troverdige antagelser i modellen og spesielt de som gjelder videre forløp i Markov-modellen. Dvs. at dupilumab henter sin effekt over tid i Markov-modellen, der utviklingen er basert på antagelser uten studiedata.

Mortalitet (kapittel 3.6.1.3):

Få dødsfall i studiene medførte bruk av eksterne kilder. Det er betydelig usikkerhet i modelleringen av mortalitet, og ingen av alternativene fremstår som treffsikre.

Ressursbruk per helsestadium (kapittel 3.7.4)

Estimatene som ligger til grunn for ressursbruk bygger på en eldre kilde (2005) og er trolig utdatert. Selv etter justeringer i tråd med medisinske fageksperters vurderinger, vurderer DMP at det fortsatt foreligger risiko for både under- og overestimering av ressursbruk i hovedanalysen.

Konklusjon

Til tross for at DMP har gjort endringer i modellen for å tilpasse til det mest sannsynlige scenario, foreligger fremdeles betydelig usikkerhet. Utredningen er lagt på et nivå som ansees hensiktsmessig med tanke på ressursbruk og samtidig tilstrekkelig for å belyse prioriteringskriteriene for beslutning. Modellen og forutsetningene kan ikke automatisk aksepteres i andre metodevurderinger. DMP vurderer at modelleringen, særlig antagelsene knyttet til eksaserbasjoner og sykdomsforløp (FEV₁-nedgang), samlet sett sannsynligvis overestimerer effekten av dupilumab. Som følge av dette er resultatene fra DMPs hovedanalyse forbundet med betydelig usikkerhet, og IKER er trolig underestimert.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Dupixent ved kols i Norge

Sanofi har beregnet at ca. 3 300 kolspasienter vil være aktuelle for behandling med Dupixent basert på befolkningstall fra 2023, DRG-data fra 2018 og RWE-data fra Adelphi, trolig basert på pasienter fra flere ulike land, for å estimere andel pasienter som er aktuelle for Dupixent. Det antas at 36 % har eosinofile > 300 basert på Halpin et al. (35). De antar videre at markedsopptaket vil være lavt, 3 % i første år etter innføring med gradvis økning til 15 % etter fem år (Tabell 47). Den begrensede forventningen til opptak, spesielt det første året, er basert på faktorer som begrenset kapasitet i spesialisthelsetjenesten, erfaring fra tidligere lansering, kolsmorbiditet og -mortalitet, oppdateringer av retningslinjer og etablering av dette i praksis.

Tabell 47. Antatt markedsandelen de første fem årene (Kilde: Sanofi).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Estimert markedsandel for Dupixent	3 %	7 %	11 %	13 %	15 %

Resultatene for pasientantall i modellen til Sanofis modell, basert på vurderingen av markedsopptaket og en årlig økning i befolkningstall, er presentert i Tabell 48.

Tabell 48. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Dupixent, dersom Dupixent blir innført	100	250	400	450	550

De rekrutterte medisinske fageksperter vurderer at pasientestimatene trolig er rimelige, evt. at de er noe for høye. De mener Dupixent kun vil være aktuelt for en begrenset pasientgruppe etter ulike vurderinger. De er enig i at det vil ta tid å implementere behandlingen, blant annet fordi det vil ta tid å få avklaring i fagmiljøene på hvilke pasienter som skal tilbys behandlingen. Spesielt utenfor spesialisthelsetjenesten vil det ta tid før kjennskap til behandlingen er utbredt, og aktuelle pasienter blir fanget opp. De antar at antall aktuelle kolspasienter vil være vesentlig lavere enn antall astmapasienter som er aktuelle for biologisk behandling. De antar at maks 100 pasienter første år kan være realistisk, på lik linje som Sanofi.

DMP har derfor lagt til grunn de samme pasientantallene som Sanofi, dvs. 100 pasienter det første året og gradvis økning til 550 i år 5, se Tabell 48. Disse antagelsene er imidlertid usikre.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 49. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Dupixent og ingen behandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupilumab + SoC	218 387	171 380	154 146	138 426	124 074
SoC	20 770	20 232	19 814	19 350	18 837

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for dupixent og SoC i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 48, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist Tabell 49.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 50.

Tabell 50. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av dupixent til behandling av ukontrollert kols (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent blir innført	21 838 726	52 942 632	79 317 009	79 147 518	93 610 246
Dupixent blir ikke innført	2 077 000	5 428 442	8 703 678	9 635 622	11 680 478
Budsjettvirkning av anbefaling	19 761 726	47 514 191	70 613 331	69 511 896	81 929 769

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 82 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell , mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 51. I

tillegg tillegges kostnader knyttet til administrasjonskostnader, CV-hendelser, ressursbruk per kolsstadium og per eksaserbasjon og uønskede hendelser.

Tabell 51. Gjennomsnittlige utgifter knyttet til helse- og omsorgstjenesten samlet per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Dupixent og ingen behandling. Maksimal AUP inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupilumab + SoC	263 964	215 223	198 688	184 362	171 190
SoC	86 376	78 770	78 097	78 071	77 757

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 52.

Tabell 52. Forventet budsjettvirkning for helse- og omsorgstjenesten av Dupixent til behandling av ukontrollert kols (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent blir innført	26 396 447	64 799 281	98 431 632	100 722 678	120 533 460
Dupixent blir ikke innført	8 637 634	22 038 450	34 885 510	38 245 999	47 125 255
Budsjettvirkning av anbefaling	17 758 813	42 760 832	63 546 122	62 476 679	73 408 205

Konklusjon for helse- og omsorgstjenesten samlet legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 73 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Sammenlignet med resultatene fra kapittel. 5.3.1 som kun inkluderer legemiddelkostnader, inkluderer beregningene i dette kapittelet i tillegg kostnader knyttet til administrasjon, CV-hendelser, ressursbruk per kolsstadium og per eksaserbasjon, samt kostnader forbundet med uønskede hendelser. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. Kostnadsbesparelser knyttet til færre eksaserbasjoner og forbedret FEV₁-nivå er imidlertid mindre enn legemiddelkostnaden for dupilumab.

Referanser

1. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering av dupilumab ved moderat eller alvorlig astma. 2018. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4aa6a9/siteassets/documents/rapporter/dupilumab-dupixent_id2018_101---hurtig-metodevurdering.pdf
2. European Medicines Agency. Preparatomtale Dupixent. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_no.pdf
3. Folkehelseinstituttet (FHI). Folkehelse rapporten. Kronisk obstruktiv lungesykdom i Norge. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/he/fr/folkehelse rapporten/ikke-smittsomme/kols/>
4. Polverino F, Sin DD. Type 2 airway inflammation in COPD. Eur Respir J 2024;63(5).
5. Norsk forening for lungemedisin. Veileder for kols. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-lungemedisin/fag/obstruktive-lungesykdommer/retningslinjer-for-kols/?chapter=1>
6. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostisering og behandling av kols. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kols>
7. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Global strategy for prevention, diagnosis and management of copd. 2025. Tilgjengelig fra: <https://goldcopd.org/>
8. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med 2023;389(3):205-14.
9. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med 2024;390(24):2274-83.
10. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering av tezepelumab ved moderat eller alvorlig astma. 2023.
11. Fenwick E, Martin A, Schroeder M, Mealing SJ, Solanke O, Risebrough N, et al. Cost-effectiveness analysis of a single-inhaler triple therapy for COPD in the UK. ERJ Open Res 2021;7(1).
12. Trigueros JA, Garin N, Balloira A, Aceituno S, Calvo A, Prades M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Triple Therapy with Budesonide/ Glycopyrronium/ Formoterol Fumarate versus Dual Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17:2905-17.
13. European Medicines Agency. Assessment report Dupixent. Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0079. 2024. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf
14. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. Lancet Respir Med 2022;10(1):11-25.
15. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993;6 Suppl 16:5-40.
16. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, Wang W, Barnes N, Landis SH, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV(1): results from the CanCOLD study. Eur Respir J 2021;57(5).
17. Lambe T, Adab P, Jordan RE, Sitch A, Enocson A, Jolly K, et al. Model-based evaluation of the long-term cost-effectiveness of systematic case-finding for COPD in primary care. Thorax 2019;74(8):730-9.
18. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Asukai Y, Borg S, Hansen RN, Jansson S-A, et al. Cost-Effectiveness Models for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cross-Model Comparison of Hypothetical Treatment Scenarios. Value in Health 2014;17(5):525-36.
19. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Monz BU, FitzGerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. Value Health 2005;8(1):32-46.
20. Wallace AE, Kaila S, Bayer V, Shaikh A, Shinde MU, Willey VJ, et al. Health Care Resource Utilization and Exacerbation Rates in Patients with COPD Stratified by Disease Severity in a Commercially Insured Population. J Manag Care Spec Pharm 2019;25(2):205-17.
21. Beech A, Higham A, Booth S, Tejwani V, Trinkmann F, Singh D. Type 2 inflammation in COPD: is it just asthma? Breathe (Sheff) 2024;20(3):230229.

22. Schleich F, Bougard N, Moermans C, Sabbe M, Louis R. Cytokine-targeted therapies for asthma and COPD. *Eur Respir Rev* 2023;32(168).
23. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:427-37.
24. Whittaker H, Rothnie KJ, Quint JK. Cause-specific mortality in COPD subpopulations: a cohort study of 339 647 people in England. *Thorax* 2024;79(3):202-8.
25. Hoogendoorn M, Rutten-van Mölken MP, Hoogenveen RT, Al MJ, Feenstra TL. Developing and applying a stochastic dynamic population model for chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health* 2011;14(8):1039-47.
26. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011;37(3):508-15.
27. Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG, Jones P. Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value Health* 2011;14(2):354-60.
28. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics* 2023;41(2):199-207.
29. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21(9):1-386.
30. Direktoratet for medisinske produkter. Enhetskostnadsdatabase. 2025. Tilgjengelig fra: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase>
31. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respiratory Medicine* 2004;98(9):883-91.
32. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering. Helseatlas kols. 2017. Tilgjengelig fra: <https://apps.skde.no/helseatlas/files/helseatlas-kols-rapport.pdf>
33. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(1):51-7.
34. Helsedirektoratet. ISF (Innsatsstyrt finansiering). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-isf>
35. Halpin DMG, de Jong HJ, Carter V, Skinner D, Price D. Distribution, Temporal Stability and Appropriateness of Therapy of Patients With COPD in the UK in Relation to GOLD 2019. *EClinicalMedicine* 2019;14:32-41.

Appendiks A: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 53. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Sanofi, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Sanofi
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja, foruten begrunnelser for manglede etterlevelse
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ja

Tabell 54. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Sanofi, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Sanofi
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Vedlegg A: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata og antakelser i modellen til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg B: Kommentarer fra produsent

Sanofi Response to NOMA’s Assessment for ID_2024046

Sanofi A/S vil takke for muligheten til å komme med kommentarer til Direktoratet for Medisinske Produkters (NOMA) vurdering av dupilumab til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom.

Executive Summary: Clinical evidence from two pivotal Phase III trials (BOREAS and NOTUS), demonstrate that dupilumab significantly reduces exacerbations by 30% and improves lung function by 83ml FEV in patients with uncontrolled COPD and type 2 inflammation.

Methodological Concerns: NOMA's assessment has resulted in a 13-fold increase in the ICER (Table 1), stemming primarily from modifications to exacerbation rates, FEV₁ progression assumptions, mortality and response assessment. These adjustments contradict the clinical evidence from BOREAS and NOTUS, and underestimate dupilumab's long-term benefits.

Table 1 – ICER Comparison – Sanofi’s evaluation vs. NOMAs evaluation

Analysis	Cost Difference	QALYs difference	ICER per QALY
Sanofi	NOK 421 385	0,84	NOK 502,000
NOMA	NOK 744 942	0,11	NOK 6,633,000

Unmet Need: Patients with uncontrolled COPD despite triple therapy have severely limited treatment options and face substantial disease burden including frequent hospitalizations and premature mortality. Clinical experts consulted by NOMA confirmed dupilumab would be reserved for a small, well-defined population with the greatest need, after optimization of standard therapy.

Uncertainty Assessment: "NOMA's Assessment States" (Page 80): "stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen" - however, this uncertainty is additionally increased by NOMA's own methodological choices rather than reflecting inherent limitations in the clinical evidence base.

Conclusion: A methodologically sound approach that properly validates against clinical evidence would likely yield an ICER closer to Sanofi's estimate, potentially altering the cost-effectiveness conclusion for this high-need population with limited therapeutic alternatives.

Detailed Analysis of Methodological Concerns:

1. RESPONSE ASSESSMENT –

NOMA's Approach: Eliminates response assessment for dupilumab, leading to continue Dupilumab regardless of clinical efficacy . **Clinical Reality:** NOMA's own clinical experts confirm that treatment response is evaluated and ineffective treatments are discontinued in practice, aligned with the response assessment based on exacerbation. **Impact:** Creates fundamentally unfair comparison that systematically favors standard care. Removing the response assessment from the model does not reflect real life, where treatment response will be monitored regularly.

2. DISCONTINUATION RATE JUSTIFICATION

NOMA position: Replace the 15% annual discontinuation rate from asthma data with 9.3% from COPD studies throughout the model. **Potential issue:** NOMA provides **no evidence** that discontinuation rates remain constant over time in COPD populations. **The Inconsistency:** If COPD patients have poor adherence, the 9.3% discontinuation rate for a biologic therapy could be implausibly low.

3. FEV₁ TREATMENT EFFECT - DISMISSAL OF ROBUST EVIDENCE:

NOMA's Action: Removed 2-year sustained treatment effect despite supporting evidence from the TRAVERSE study. **Evidence Dismissed:** TRAVERSE included 362 hospitals across 27 countries, demonstrated sustained efficacy through 148 weeks, same IL-4/IL-13 mechanism, published in *Lancet Respiratory Medicine*. **Supporting Data:**

Placebo arm data from BOREAS/NOTUS (Week 52-64) demonstrated immediate FEV₁ decline post-study, confirming differential treatment effect duration. By targeting Type 2 cytokine signaling by IL-4 and IL-13, dupilumab reduces fibrosis and airway thickening (airway remodeling), reducing airway contractility (airway compliance) and airway resistance and reducing air trapping (mucus). Such functions may be considered part of the “mechanism of action” of dupilumab in the lung, under the influence of chronic Type 2 inflammation. **VESTIGE study** of dupilumab versus placebo in the treatment of asthma quantified reduced airway inflammation and mucus plugging, leading to improved airway volume and flow, supporting the mechanism of action of Dupilumab in the lung, under the influence of chronic Type 2 inflammation, and would be reasonably postulated to be applicable to the treatment of both asthma and COPD **Impact of NOMAs Action:** NOMA's dismissal of sustained FEV₁ benefits artificially reduces dupilumab's long-term value proposition, directly inflating the ICER

4. MORTALITY MODELING - INTERNAL CONTRADICTION

NOMA's Claim: Removes exacerbation-related mortality due to potential double-counting with GOLD stage mortality. **Source Evidence:** In Whittaker 2023 the hazard ratio (HR) for GOLD severity, as adjusted, describes the relative change in mortality based on GOLD severity stage, while maintaining previous exacerbation rate constant. i.e. the HR for GOLD severity is not affected by differences in the occurrence of previous exacerbations because these effects have already been accounted for in the Cox model adjustment. Recent exacerbations are predictive of future exacerbations, so the risk changes over time, and it is therefore relevant to include the influence of exacerbations prospectively in the Markov model with a CFR. In addition, while Whittaker is the best published data available to inform Standardised Mortality Ratio (SMR), these rates are derived from the general COPD population with no differentiation by EOS level and with an expected lower risk of exacerbations and mortality, compared to the population of interest. Over two thirds had no prior exacerbations and only 4.3% of patients had 1 or more severe exacerbations. Therefore, the capture of mortality specifically due to severe exacerbations in the Whitaker 2024 SMR is expected to be very low, predicting minimal risk in ‘double counting’ the mortality due to severe exacerbations, when adding this SMR to the CFR. **Impact of NOMAs claim:** Underestimates life-saving potential of reducing severe exacerbations. Removing the CFR due to severe exacerbation leads to survival rates for SOC that are much higher than expected in such COPD population.

5. "FEV₁ PROGRESSION - REMOVAL OF EOSINOPHIL MULTIPLIER CONTRADICTS EVIDENCE"

NOMA's Decision: Removes eosinophil multiplier (1.52) from FEV₁ decline calculations despite direct evidence from the CanCOLD study. **Evidence Ignored:** The CanCOLD study demonstrates that patients with elevated eosinophils (≥ 300 cells/ μ L) experience accelerated lung function decline: **Eosinophils ≥ 300 cells/ μ L: 58.51 mL/year FEV₁ decline - Overall COPD cohort: 38.47 mL/year FEV₁ decline - Ratio: 1.52x faster decline. Population Relevance:** This evidence directly applies to the dupilumab target population, which specifically requires eosinophil counts ≥ 300 cells/ μ L. **Impact:** NOMA underestimates the natural disease progression rate in the target population, thereby diminishing dupilumab's relative benefit in slowing FEV₁ decline and preventing disease progression.

Additional point: It is not relevant to assess the ICER at 1 year for a chronic disease with diseases progressing over time. In NOMA's ICER estimation, QALYs are only impacted by the utility loss associated with each avoided exacerbation, with no impact of utility COPD stages and mortality, leading to a QALY gained at 1 year that is expected to be minimal, meaning an unrealistic high ICER. With such minimal QALY gained, any changes, even small, have large impact.

Closing Remark: *These methodological concerns, collectively create a systematic bias that substantially underestimates dupilumab's clinical and economic value for patients with uncontrolled COPD—a population facing significant unmet need with limited treatment options. If maintained, the current assessment approach may not fully capture the clinical benefits demonstrated in BOREAS and NOTUS, potentially limiting access to a transformative therapy for patients who would benefit most. We encourage a collaborative approach to ensure the assessment accurately reflects both the clinical evidence and the critical healthcare needs of this vulnerable population.*