

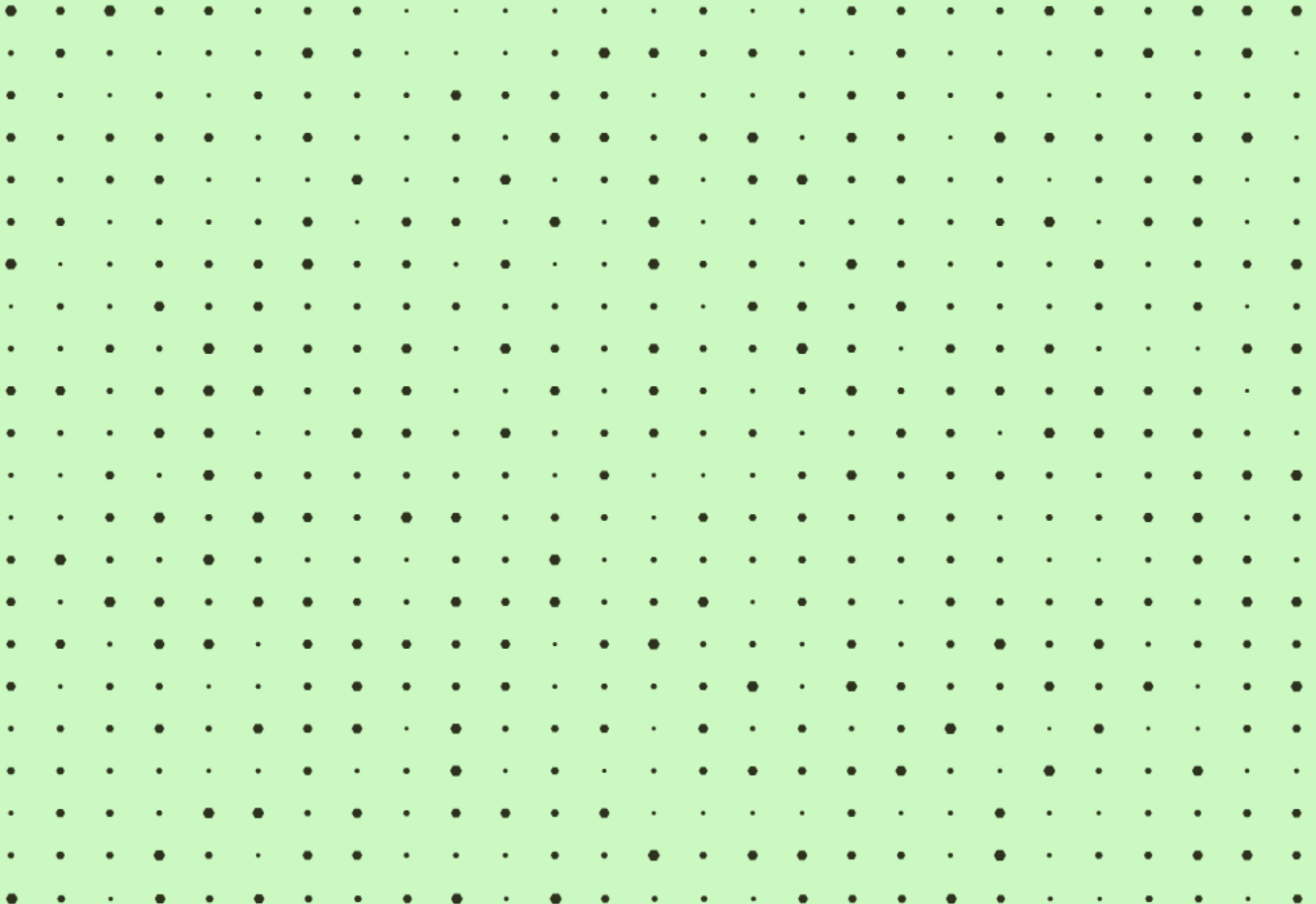
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Dupilumab (Dupixent)

til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk
behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis

ID2022_114

22.01.2024



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, 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 (DMPs) rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets 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.

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.

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 rettighetshaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.DMP.no).

Forenklet oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et godt leveår? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er prurigo nodularis? Du kan lese om prurigo nodularis [her](#).

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Dupixent har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av Dupixent, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyttens måles ved hvor mange «gode leveår»¹ den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling. Direktoratet for medisinske produkter (DMPs) metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Sanofi.

Hva er Dupixent?

Dupixent er et legemiddel til behandling av pasienter med hudsykdommen prurigo nodularis. Dupixent hjelper kroppen med å bekjempe betennelsesreaksjoner. Dupixent tas av pasienten selv, som sprøyte under huden (subkutan injeksjon) i lår eller mage annen hver uke i kombinasjon med støttebehandling (kremer). Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Pasienter med prurigo nodularis har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Hovedsymptomet er en intens kløe, ofte periodevis, og dannelse av små betennelses-kuler og sår i huden med fare for infeksjoner. Kløen er så plagsom at det kan føre til søvnløshet.

Hvem kan få behandling med Dupixent hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Dette utgjør rundt 150 pasienter det første året og deretter 50 pasienter i året i Norge.

Hvordan er nytten av Dupixent undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Dupixent ved prurigo nodularis er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudiene ble 311 pasienter tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Dupixent i kombinasjon med støttebehandling eller med placebo i kombinasjon med støttebehandling. Etter 24 uker så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde bedring. Det var ca. 59 % av pasientene som fikk behandling med Dupixent som fikk en betydelig bedring i den intense kløen sammenlignet med 19 % av pasientene som fikk placebo.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Dupixent påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med prurigo nodularis. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag behandles aktuelle pasienter i Norge med støttebehandling (kremer). Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Dupixent for norske pasienter. Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i de kliniske studiene for Dupixent også var støttebehandling.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert. Dokumentasjonen er hovedsakelig av god kvalitet, og er egnet for metodevurderingen. DMP mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Dupixent vil ha for norske pasienter over tid. Dette er fordi oppfølgingstiden i studien er kort (24 uker), og det er vanskelig å forutsi hvilken effekt Dupixent kan ha på lang sikt når det gjelder å hindre tilbakefall av sykdom. DMP har fått hjelp fra medisinske fageksperter i Norge til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter på lang sikt.

Hva koster behandling med Dupixent?

Det koster om lag 13 000 kroner, uten moms, for en måneds legemiddelbehandling med Dupixent. Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader knyttet til oppfølging hos spesialist, håndtering av bivirkninger og annen støttebehandling, slik som innleggelse på sykehus og UV-lysbehandling. Trolig vil kostnadene til slik støttebehandling bli litt lavere for pasienter som får Dupixent.

Det foreligger rabatterte priser for Dupixent som inngår i analysen. Rabatten er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaet. Merkostnad for Dupixent sammenliknet med støttebehandling med disse konfidensielle prisene vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og merkostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Dupixent og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»² ved behandling med Dupixent sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Dupixent får mindre kløe og bedre livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden i den kliniske studien, men vi vet lite om langtidseffekten. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad. Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Dupixent, vil være rundt 1,1 millioner kroner. Beregningene viser at Dupixent kan gi 0,3 «gode leveår» sammenlignet med støttebehandling til en pris på 360 000 kroner.

Hvem avgjør om Dupixent skal tas i bruk?

DMPs rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

² På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Dupixent (dupilumab). 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, 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. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_114: Hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Sanofi-Aventis Norge AS
Preparat	Dupixent
Virkestoff	Dupilumab
ATC-kode	D11AH05
Aktuell indikasjon	Dupixent er indisert til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN).
Virkningsmekanisme	Dupilumab er et biologisk legemiddel som hjelper kroppen med å bekjempe betennelsesreaksjoner. Den virker ved å blokkere signalstoffene interleukin-4 (IL-4) og interleukin-13 (IL-13), som spiller en sentral rolle i type-2-betennelsesreaksjoner hos pasienter med atopisk dermatitt og prurigo nodularis. Ved å blokkere IL-4 og IL-13 kan dupilumab redusere betennelsen og lindre symptomene forbundet med disse tilstandene.
Dosering	Anbefalt startdose til voksne er 600 mg (2 subkutane injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt hver 2. uke. Kan brukes med eller uten topikale kortikosteroider. Behandlingsstopp skal vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
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

Prurigo nodularis	
Om sykdommen	<p>Prurigo nodularis (PN) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom karakterisert av mange, vanligvis symmetrisk lokaliserte fortykkede og kløende papler eller knuter i huden. Utslettet utvikles etter kløing, som regel på ben, armer, rygg og/eller nakke. Kløen er intens, ofte periodevis, og resulterer i dannelsen av små betennelses-kuler og sår med fare for infeksjoner. Kløen er så plagsom at det kan gå betydelig utover livskvalitet, og sykdommen kan føre til søvnløshet. Årsaken til denne hudsykdommen er ukjent, men kan være assosiert med systemiske eller neurologiske sykdommer som medfører hudkløe som f.eks. atopisk eksem, kronisk nyresvikt og diabetes. Tilstanden er relativt sjelden og forekommer i alle aldersgrupper, men hyppigst hos eldre.</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>Ifølge de medisinske fagekspertene er ikke den eksakte insidensen av PN kjent, og det er derfor vanskelig å anslå hvor mange som diagnostiseres hvert år. DMP mener en antagelse om at 150 pasienter starter det første året (oppheftingspopulasjon), og deretter 50 nye pasienter i året (insidens) vil være aktuelle for behandling med dupilumab er rimelig basert på anslagene fra fagekspertene.</p>
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for PN. Behandlingen går ut på å lindre kløen. Det er viktig at underliggende eller assosierte sykdommer som kan gi kløe avdekkes og behandles. Forebyggende tiltak som hindrer kløe og uttørring av huden kan være til hjelp. Kløen behandles som regel med kortisonkremer og antihistaminer. Smertestillende medisiner og antidepressiver kan ha effekt og bidra til bedre søvn. UV-lysbehandling er et aktuelt alternativ som benyttes mest hos eldre pasienter. Ved uttalte og alvorlige plager kan immundempende medisiner som ciklosporin og metotreksat være aktuelle.</p> <p>De medisinske fagekspertene mener dupilumab vil være aktuell behandling for pasienter uten tilstrekkelig symptomlindring på eller kontraindikasjoner/intoleranser for topikale kortikosteroider/kalsinevrinhekkere, og etter at UV-lysbehandling er forsøkt.</p>

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne med moderat til alvorlig PN som er aktuell for systematisk behandling
Intervensjon	Dupilumab i kombinasjon med støttebehandling (BSC)
Komparator	Støttebehandling (BSC)
Utfall	QALYs, leveår
Hovedkilde til effektdata	PRIME (NCT04183335) og PRIME2 (NCT04202679) Multisenter, fase III, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppe og placebokontrollerte studier
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 50 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Sanofi og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i denne. 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	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 391 961	1 027 439	364 522
Totale QALYs	12,136	11,808	0,328
Totale leveår	18,94	18,94	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		1 110 184	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		0	

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

DMPs vurdering av nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at dupilumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). I metodevurderingen vurderes relativ effekt og sikkerhet av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis. Effekt og sikkerhet av dupilumab i kombinasjon med BSC sammenlignet med BSC er dokumentert i de randomiserte, dobbeltblindede, fase 3 studiene PRIME og

PRIME2. Studiene inkluderte 311 pasienter med moderat til alvorlig PN. BSC er relevant sammenligningsgrunnlag for å vurdere relativ effekt i norsk klinisk praksis.

Resultatene fra studiene viste at ca. 59 % av pasientene som fikk behandling med dupilumab fikk en bedring i den intense kløen³ sammenlignet med 19 % av pasientene som fikk placebo. Innsendt dokumentasjon viste også en forbedring i de andre skåringsverktøyene som antall noduler, livskvalitet mm. Denne effekten må fremskrives i den helseøkonomiske modellen. Ettersom PRIME og PRIME2 hadde svært kort oppfølgingstid (24 uker) er det lagt til grunn at effekten over tid vil være tilsvarende for pasienter med en annen dermatologisk sykdom, atopisk dermatitt.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med dupilumab i kombinasjon med BSC i gjennomsnitt får 0,3 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med BSC over hele tidshorizonten i den helseøkonomiske modellen (50 år). Dupilumab gjør at den intense kløen i paplene eller knutene i huden blir mindre, og at utslettet blir bedre, og dette gir pasienten en helsegevinst i form av økt livskvalitet. Det er ikke antatt noe endring i dødelighet.

De medisinske fageksperterne anser dupilumab som et trygt legemiddel, selv om det ikke finnes langtidsdata ved prurigo nodularis. Dupilumab foretrekkes fremfor annen systemisk behandling, som i dag brukes off-label, på grunn av bivirkningsprofilen. Ingen alvorlige bivirkninger ble observert i dupilumab-armen. Reduksjon i kostnader som følge av bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med dupilumab er 12 656 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med BSC, uønskede hendelser og oppfølging (legebesøk, sykehusinnleggelse, UV-lysbehandling mm.). Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsforløp med dupilumab i kombinasjon med BSC er ca. 1,4 mill. NOK per pasient (diskontert). Dette er 350 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC.

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

1,1 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at prurigo nodularis for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6 QALY. Det ble i metodevurderingen av atopisk dermatitt (AD) beregnet en APT på 10 QALY, som er vesentlig høyere enn beregnet APT for PN. Grunnen til at det er så stor forskjell på beregnet alvorlighet av disse to sykdommene, som er ganske sammenlignbare, er at pasienter med AD i gjennomsnitt er yngre (38 år) enn pasienter med PN (50 år).

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk dupilumab ved behandling av prurigo nodularis vil være om lag 29 mill. NOK per år i det fjerde budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og

³ Bedring i WI-NRS \geq 4 poeng

forenklede. Budsjettvirkningene kan bli lavere hvis det er aktuelt at pasienter med minimal sykdomsaktivitet kan gjøre forsøk med å stoppe behandlingen med dupilumab etter 12 måneder.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Dupilumab er sammenlignet direkte med relevant komparator i multisenter, fase III, dobbeltblindede, randomiserte og placebokontrollerte studier. Det at de to studiene har svært kort oppfølgingstid for en sykdom som er kronisk er en stor svakhet, siden vi dermed ikke kan si noe om langtidseffekten av dupilumab sammenlignet med BSC for pasienter med PN. Parametere som har stor innvirkning på IKER, er ulike antagelser om effekt på lang sikt hos pasientene som får respons av henholdsvis dupilumab og BSC. I modellen er langtidseffekt basert på data fra studier av dupilumab ved atopisk dermatitt (AD). Selv om medisinske fagekspertene har påpekt at PN og AD er sammenlignbare, kan det fremdeles være sykdomsspesifikke forskjeller som gjør at langtidsresponsen på dupilumab er annerledes for pasienter med PN enn AD.

De medisinske fagekspertene har gitt innspill på at en pasient som blir innlagt på sykehus, ofte blir liggende i flere døgn eller uker for å få seriebehandling. Økt antall dager på sykehus vil redusere IKER.

BSC i de kliniske studiene og modellen avviker noe fra norsk klinisk praksis. Pasienter i norsk klinisk praksis kan få sterke TCS, okklusjon, UV-behandling og systemiske terapier, mens dette ikke var tillatt i studien. Det er derfor en risiko for at komparatorarmen i studiene er underbehandlet og relativt effekt overestimert.

De medisinske fagekspertene foreslår at lignende start- og stoppkriterier som i dag gjelder for dupilumab ved AD, også kan innføres ved PN. Skåringsverktøy må i så fall tilpasses PN. I DMPs hovedanalyse er det lagt til grunn at behandling med dupilumab avsluttes hvis pasienten ikke har oppnådd minst 4 poeng forbedring på WI-NRS etter 24 uker. Fagekspertene mener også at hos pasienter med god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet kan det etter en tid gjøres forsøk med å stoppe behandlingen med dupilumab. Et slikt stoppkriterium om prøveseponering er ikke inkludert i DMPs hovedanalyse, men kan bidra til å redusere IKER.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
FORENKLET OPPSUMMERING	4
SAMMENDRAG	6
Metode	6
Sykdom	7
Helseøkonomisk analyse	8
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	8
INNHOLDSFORTEGNELSE	11
LISTE OVER TABELLER	14
LISTE OVER FIGURER	16
LOGG	17
ORDLISTE	19
1 BAKGRUNN	21
1.1 Oversikt over oppdraget	21
1.1.1 Intervensjon	21
1.1.2 Oppdragsramme.....	22
1.2 Prurigo nodularis	23
1.3 Behandling av prurigo nodularis i norsk klinisk praksis	23
1.4 Forventet plassering av dupilumab i behandlingsalgoritmen	24
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	26
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	26
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	26
3 ANALYSEMETODE OG PICO	32

3.1	Problemstilling	32
3.2	Helseøkonomisk modell	32
3.3	Pasientpopulasjon	36
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	36
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell.....	38
3.3.3	Norsk klinisk praksis	38
3.3.4	DMPs vurdering.....	38
3.4	Intervensjon	41
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	41
3.4.2	DMPs vurdering.....	42
3.5	Komparator	44
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	44
3.5.2	DMPs vurdering.....	45
3.6	Kliniske utfallsmål	46
3.6.1	Relativ effekt	46
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser	57
3.6.3	Livskvalitet.....	59
3.7	Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	63
3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	63
3.7.2	Administrasjonskostnader.....	66
3.7.3	Kostnader ved uønskede hendelser	66
3.7.4	Oppfølgingskostnader	67
3.7.5	Kostnader ved død	69
4	ANALYSERESULTATER	70
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	70
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	70
4.1.2	DMPs hovedanalyse	70
4.1.3	Analyser av usikkerhet	72
4.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap	74
4.3	DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio	75
5	BUDSJETTBEREGNINGER	76
5.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Dupixent ved moderat til alvorlig PN i Norge	76
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	77
5.3	Budsjettkonsekvenser	77
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	77
5.3.2	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten	78

REFERANSER	79
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	81
APPENDIKS 2: DETALJERTE BUDSJETTBEREGNINGER	84
VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	85

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	22
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	26
Tabell 4. Dermatology Life Quality Index (DLQI) spørreskjemaet.....	29
Tabell 5. Oversikt over innsendte studier i pasienter med atopisk dermatitt.....	29
Tabell 6. Analyseperspektiv og formaliteter i den helseøkonomiske modellen.....	34
Tabell 7. Tabellen viser pasientkarakteristikker ved studiestart i PRIME, PRIME2, AD-OLE og CHRONOS (Kilde: PRIME, PRIME2, AD-OLE, CHRONOS og Sanofi).....	36
Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Sanofi).....	38
Tabell 9. Karakteristikker ved dupilumab (Kilde: Sanofi, SPC).....	42
Tabell 10. Karakteristikker ved komparator ((Kilde: Sanofi, SPC).....	44
Tabell 11. Resultater på primære og sekundære endepunkter i PRIME, PRIME2, AD-OLE og CHRONOS (Kilde: Sanofi).....	46
Tabell 12. Responsdata i modellen avhengig av responskriteriet og den anvendte statistiske metoden (Kilde: Sanofi).....	50
Tabell 13. Sannsynlighet for en vedvarende effekt i dupilumab-armen i modellen (Kilde: AD-OLE, Sanofi).....	51
Tabell 14. Sannsynlighet for vedvarende effekt over tid for de som mottar BSC (Kilde: Sanofi).....	52
Tabell 15. Sannsynlighet for vedvarende effekt over tid i dupilumab- og BSC-armen, i DMPs hovedanalyse.....	55
Tabell 16. Uønskede hendelser som er inkludert i modellen (Kilde: HØ-modell, Sanofi).....	57
Tabell 17. Antall respondenter som har svart på EQ-5D-5L spørreskjema (Kilde: Sanofi).....	59
Tabell 18. Livskvalitet brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen, Van Hout mapping.....	60
Tabell 19. Livskvalitet som kan velges i den innsendte helseøkonomiske modellen, avhengig av metode for mapping og estimering (kilde: Sanofi).....	61
Tabell 20. Nyttevekter brukt i den helseøkonomiske modellen, Hernandez mapping, i DMPs hovedanalyse.....	62
Tabell 21. Legemiddelkostnader for intervensjon per administrering i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: HØ-modell, DMP).....	63
Tabell 22. Legemiddelkostnader for intervensjon, per syklus. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: HØ-modell, DMP).....	63
Tabell 23. Legemiddelkostnader for intervensjon, per år. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: HØ-modell, DMP).....	64
Tabell 24. Gjennomsnittskostnader for TCS (Kilde: Sanofi).....	64
Tabell 25. Gjennomsnittskostnader for TCI (Kilde: Sanofi).....	64
Tabell 26. Antagelser for bruk av TCS og TCI (Kilde: Sanofi).....	65
Tabell 27. Kostnader ved behandling av uønskede hendelser (Kilde: Sanofi).....	66
Tabell 28. Kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, per år, i de to behandlingsarmene (kilde: Sanofi).....	66
Tabell 29. Frekvens per år for konsultasjoner og tester (Kilde: Sanofi).....	67
Tabell 30. Kostnader for konsultasjoner, samtidig medisiner og UV-lysbehandling (Kilde: Sanofi).....	68
Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	70
Tabell 32. Endrede forutsetninger i DMPs hovedanalyse og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmas grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	71

Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	71
Tabell 34. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	72
Tabell 35. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	74
Tabell 36: Antall pasienter de første fem årene	76
Tabell 37. Legemiddelutgifter per pasient for Dupixent og BSC. Maks. AUP. inkl. mva.	77
Tabell 38. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Dupixent til behandling av moderat til alvorlig PN (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	78
Tabell 39: Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Dupixent blir tatt i bruk	84

Liste over figurer

Figur 1. Oversikt over den helseøkonomiske modellen, beslutningstre (Kilde: Sanofi)	33
Figur 2. Oversikt over den helseøkonomiske modellen, Markov (Kilde: Sanofi)	33
Figur 3. Figuren viser andelen deltakere med en bedring i WI-NRS med minst 4 poeng fra baseline til uke 24 i PRIME (ITT-populasjonen).....	47
Figur 4. Figuren viser andelen deltakere med en bedring i WI-NRS med minst 4 poeng fra baseline til uke 24 i PRIME2 (ITT-populasjonen).....	47
Figur 5. Andelen deltakere med en bedring (reduksjon) i WI-NRS på minst 4 poeng fra studiestart til uke 36, for den sammenslåtte ITT populasjonen. Behandling med dupilumab og placebo ble avsluttet ved uke 24.	48
Figur 6: Tid til første redningsmedisin eller studiefrafall fra CHRONOS med Weibull-tilpasning for BSC (kilde: Sanofi)	51
Figur 7: Andelen respondere over tid i dupilumab- og BSC-armen (kilde: Sanofi)	53
Figur 8: Andelen respondere over tid i dupilumab- og BSC-armen, i DMPs hovedanalyse.....	56

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	12-12-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-09-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	31-03-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	26-06-2023
Saken tildelt saksutreder [®]	20-04-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	16-08-2023
Rapport ferdigstilt	22-01-2024
Total tid hos DMP ⁴	297 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	72 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁵	225 dager
Herunder ⁶ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	87 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder [®]	20 dager

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁵ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁶ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Astrid Haaskjold Lossius	OUS
Gunn Marit Lynghaug	UNN
Anne-Marte Henriksen	UNN

Medisinske fagekspertter 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 fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

Saksutredere DMP	
Navn	Stillingstittel
Malene Nerland	Seniorrådgiver
Martin Arvin Aamodt	Rådgiver

Ordliste

Ordliste	
AD	Atopisk dermatitt
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	«Best supportive care», standard støttebehandling
DLQI	«Dermatological Life Quality Index»
EASI	«Eczema area and Severity Index»
EMA	«European Medicines Agency», Europeiske legemiddelmyndigheter
EPAR	«European assessment report»
EQ-5D	«EuroQoL 5 dimensions»
HADS	«Hospital Anxiety and Depression Scale»
IGA	«Investigator Global Assessment»
IGA-PNS	«Investigator Global Assessment for Prurigo Nodularis Stage»
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IL	Interleukin
ITT	«Intention-to-treat»
MVA	Merverdiavgift
NRS	«Numerical Rating Scale»
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PN	Prurigo nodularis
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QW	Hver uke

Q2W	Annenhver uke
RCT	«Randomized controlled study», randomisert kontrollert studie
SD	Standardavvik
SOC	«System organ classification», system organ klassifisering
TCI	«Topical calcineurin inhibitor», topikal kalsinevrinhemmer
TCS	«Topical corticosteroid», topikal kortikosteroid
WI-NRS	«Worst Itch Numerical Rating Scale”

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, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Dupilumab (Dupixent®)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Dupilumab er indisert til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN).
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for dupilumab	<p>Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år, ID2019_082, besluttet innført med vilkår.</p> <p>Dupilumab til pasienter med moderat til alvorlig astma, ID2018_101, besluttet innført med vilkår.</p> <p>Dupilumab til behandling av atopisk dermatitt hos pasienter 12-17 år, ID2019_015, besluttet innført med vilkår.</p> <p>Dupilumab til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper, ID2019_068, besluttet innført med vilkår.</p> <p>Dupilumab til behandling av atopisk eksem hos barn fra 6-11 år, ID2020_036, besluttet innført med vilkår.</p> <p>Dupilumab til behandling av barn med alvorlig astma, ID2021_121, besluttet innført med vilkår.</p> <p>Dupilumab til behandling av barn med alvorlig atopisk dermatitt, ID2023_059, besluttet innført med vilkår.</p>
Virkningsmekanisme	Dupilumab er et biologisk legemiddel som hjelper kroppen med å bekjempe betennelsesreaksjoner. Den virker ved å blokkere signalstoffene interleukin-4 (IL-4) og interleukin-13 (IL-13), som spiller en sentral rolle i type-2-betennelsesreaksjoner hos pasienter med atopisk dermatitt og prurigo nodularis. Ved å blokkere IL-4 og IL-13 kan dupilumab redusere betennelsen og lindre symptomene forbundet med disse tilstandene.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt startdose til voksne er 600 mg subkutan dupilumab (2 injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt hver 2. uke. Kan brukes med eller uten

	topikale kortikosteroider. Behandlingsstopp skal vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling.
--	--

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 12.12.2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2022_114: Hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved DMP for dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Analysetype®	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon: Voksne med moderat til alvorlig prurigo nodularis som er kandidater for systemisk behandling	3.3
Intervensjon	Dupilumab gitt i tillegg til støttebehandling (BSC)	3.4
Komparator	Støttebehandling (BSC) bestående av kremer med eller uten lavt til middelssterke kortikosteroider eller kalsinevrinhemmere	3.5
Utfallsmål	WI-NRS, IGA-PNS, DLQI m.m.	3.6

Dersom det innføres start/stopp kriterier vil pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling i norsk klinisk praksis sannsynligvis være mer begrenset enn pasientpopulasjonen som er omfattet av godkjent indikasjon.

Effekt og sikkerhet av dupilumab for behandling av prurigo nodularis (PN) ble undersøkt i to 24 ukers fase-III studier, PRIME og PRIME2. Dette er de to studiene som metodevurderingen bygger på, og som er grunnlaget for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse for dupilumab ved PN.

1.2 Prurigo nodularis

Beskrivelse av prurigo nodularis

Prurigo nodularis (PN) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom karakterisert av mange, vanligvis symmetriske lokaliserte fortykkede og kløende papler eller knuter i huden. Utslettet utvikles etter kløing, som regel på ben, armer, rygg og/eller nakke. Kløen er intens, ofte periodevis, og resulterer i dannelse av små betennelses-kuler og sår med fare for infeksjoner. Kløen er så plagsom at det kan gå betydelig utover livskvalitet, og sykdommen kan føre til søvnløshet. Årsaken til denne hudsykdommen er ukjent, men kan være assosiert med systemiske eller nevrologiske sykdommer som medfører hudkløe som f.eks. atopisk eksem, kronisk nyresvikt og diabetes. Tilstanden er relativt sjelden og forekommer i alle aldersgrupper, men hyppigst hos eldre (1).

Medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med forteller at PN er en kronisk hudsykdom, men med et svingende forløp, hvor det kan forekomme gode og dårlige perioder for pasienten. Videre forteller de at patogenesen ikke er fullstendig kartlagt, men antas å være relatert til en nevroimmun interaksjon med flere årsaker. Hos noen kan stress utløse kløe, mens andre kan oppleve at andre sykdommer, som for eksempel infeksjoner, trigger kløen. De bekrefter at sykdommen kan ha en betydelig innvirkning på pasientens livskvalitet og funksjonsevne. Dette kan føre til betydelige sosiale begrensninger og at noen havner utenfor arbeidslivet.

Pasientpopulasjon

Ifølge de medisinske fagekspertene er ikke den eksakte insidensen av PN kjent, og det er derfor vanskelig å anslå hvor mange som diagnostiseres hvert år. Anslaget fra de medisinske fagekspertene varierer fra rundt 15-20 pasienter per år i Helse Sør-Øst til ca. 100 – 200 pasienter i Norge til enhver tid. DMP mener en antagelse om at 150 pasienter starter det første året (opphentingspopulasjon), og deretter 50 nye pasienter i året (insidens) vil være aktuelle for behandling med dupilumab er rimelig basert på anslagene fra fagekspertene, se kapittel 5.1 for beskrivelse.

1.3 Behandling av prurigo nodularis i norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for PN. Per dags dato finnes det ikke en kur for denne tilstanden og behandlingen går ut på å lindre kløen. Det er viktig at underliggende eller assosierte sykdommer som kan gi kløe avdekkes og behandles. Forebyggende tiltak som hindrer kløe og uttørring av huden kan være til hjelp. Kløen behandles som regel med kortisonkremer og antihistaminer. Smertestillende medisiner og antidepressiver kan ha effekt og bidra til bedre søvn. UV-lysbehandling er et aktuelt alternativ som benyttes mest hos eldre pasienter. Ved uttalte og alvorlige plager kan immundempende medisiner som cyklosporin og metotreksat være aktuelle (1).

Medisinske fageksperter bekrefter at behandlingene for PN består av fuktighetskremer med eller uten topiske kortikosteroider/kalsinevrinhemmere, inkludert okklusjonsbehandling (krembehandling med omslag rundt), UV-lysbehandling, antihistaminer og intralesjonelle steroider (steroider injisert direkte i nodulene). Hvis slik behandling ikke gir sykdomskontroll, forsøkes systemisk behandling som metotreksat, cyklosporin, acitretin, gabapentin eller en serotonin-reopptaks hemmer (SSRI). Det finnes ingen godkjente systemiske behandlinger for PN, og behandling med systemiske medikamenter er «off-label» og knyttet til en del bivirkninger. Ifølge de medisinske fagekspertene vil mange av pasientene med moderat til alvorlig PN ha behov for systemisk behandling.

1.4 Forventet plassering av dupilumab i behandlingsalgoritmen

Godkjent indikasjon for dupilumab er behandling av moderat til alvorlig PN hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. Dersom dupilumab innføres, kan det være aktuelt med kriterier for start og stopp av behandlingen. To av de medisinske fagekspertene DMP har kontaktet foreslår lignende startkriterier for PN som i dag gjelder for atopisk dermatitt (AD). De foreslår å erstatte EASI og POEM2 (som er brukt for AD) med WI-NRS og IGA-PNS, og beholde DLQI for å vurdere alvorlighetsgraden av PN⁷. Det er ikke foreslått noen eksakt sykdomsspesifikk skår for WI-NRS og IGA-PNS ved oppstart med dupilumab til PN. Inklusjonskriteriene i studiene er vist i kapittel 2.1, disse kan være relevant å se til sammen med pasientkarakteristikkene fra de kliniske studiene.

Følgende startkriterier gjelder for AD, og alle skal være oppfylt (2):

- *Krav til alvorlighet: EASI1-skår ≥ 21 , POEM2-skår ≥ 17 , og DLQI3-skår ≥ 11 .*
- *Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- *Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller UV-lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

De medisinske fagekspertene mener dupilumab vil være aktuell behandling for pasienter uten tilstrekkelig symptomlindring på eller kontraindikasjoner/intoleranser for topikale kortikosteroider/kalsinevrinhemmere, og etter at UV-lysbehandling er forsøkt. Det er noe ulik mening blant de medisinske fagekspertene om det bør være startkriterier som innebærer at pasienten må ha prøvd minst én systemisk behandling, slik det er for AD. Et slikt krav kan være utfordrende siden det ikke er noe godkjent systemisk behandling til PN i dag. Videre er den systemiske behandlingen som brukes i dag forbundet med en del bivirkninger og pasienter med PN er ofte eldre og tåler bivirkninger dårligere.

Ifølge de medisinske fagekspertene synes stoppkriteriene for AD å være overførbare til PN. Følgende stoppkriterier gjelder for AD (2):

- *Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, skal denne stoppes etter 16 uker.*
- *Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder skal det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen.*

Ved residiv/tilbakefall kan behandlingen gjenopptas. Kontroll av pasienter med AD anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innebefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter med differensialtelling, ALAT og serum-kreatinin.

Behandling med dupilumab for PN antas å være langvarig dersom pasientene oppnår tilfredsstillende respons og tolererer behandlingen. Ifølge de medisinske fagekspertene kan evaluering av effekten baseres på kliniske undersøkelser med IGA-PNS, i tillegg til bruk av WI-NRS og DLQI. Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet kan det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen med dupilumab etter en periode med bruk.

⁷ EASI (Eczema Area and Severity Index), POEM2 (The Patient Oriented Eczema Measure 2), WI-NRS (The Worst Itch Numeric Rating Scale), IGA-PNS (Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo), DLQI (Dermatology Life Quality Index)

DMPs konklusjon om plassering i behandlingsalgoritmen og relevant komparator i norsk klinisk praksis

Dupilumab vil trolig være aktuelt for pasienter med alvorlig PN som bare kortvarig responderer eller ikke responderer på topikale kortikosteroider/kalsinevrinhemmere og UV-lysbehandling, eller når slik behandling ikke er medisinsk anbefalt. Det er i dag ingen godkjente systemiske behandlinger å tilby disse pasientene, og støttebehandling er derfor en relevant komparator for denne metodevurderingen.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Sanofi har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere tilgjengelig dokumenterte behandlingsalternativer hos pasienter med prurigo nodularis (PN). Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Litteratursøket ble gjennomført 04.10.2021. Ingen studier for behandling av PN utover PRIME og PRIME2 (se kapittel 2.2) ble identifisert som relevante for metodevurderingen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3 viser en oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen. Effekt av dupilumab for behandling av moderat til alvorlig PN hos pasienter som er aktuelle for systemiske terapier ble undersøkt i de to studiene PRIME og PRIME2 (3). Disse var multisenter, fase III, dobbelblindede, randomiserte og placebokontrollerte studier. Formålet med studiene var å måle effekt og sikkerhet av dupilumab sammenlignet med placebo. Støttebehandling (BSC) ble gitt i begge behandlingsarmer, altså i tillegg til enten dupilumab eller placebo. Støttebehandling besto av fuktighetskremer med eller uten lav til middels potente topikale kortikosteroider/kalsinevrinhemmere (TCS/TCI), og vil heretter omtales som BSC. PRIME og PRIME2 var såpass like at de er vist samlet i tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

PRIME og PRIME2	
Studie ID	NCT04183335 (PRIME), NCT04202679 (PRIME2)
Design	Multisenter, fase III, randomiserte, dobbelblindede, parallellgruppe og placebokontrollerte studier
Studielokasjon	Argentina, Kina, Frankrike, Japan, Sør-Korea, Mexico, Russland, USA Canada, Chile, Ungarn, Italia, Portugal, Spania, Taiwan, og Storbritannia
Populasjon	<p>Inklusjonskriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Voksne pasienter ≥ 18 år 2. Hudlediagnose minst 3 måneder før screening 3. WI-NRS ≥ 7, i uken før dag 1 4. Minst 20 nodulære lesjoner totalt på begge ben, og/eller begge armer og/eller overkroppen, ved screening og på dag 1 5. Tidligere behandlingssvikt på en 2-ukers kur med middels til superpotente topikale kortikosteroider (TCS), eller når bruk av TCS ikke er medisinsk anbefalt. Behandlingssvikt ble definert som tilfellet der pasienter ikke oppnådde eller ikke klarte å opprettholde remisjon og lav sykdomsaktivitet, selv etter daglig behandling med middels til superpotente TCS (og/eller TCI), i en periode på 14 dager (eller så lenge som anbefalt). 6. Ha påført en stabil dose lokal fuktighetskrem en eller to ganger daglig i minst 5 av de 7 dagene umiddelbart før dag 1 <p>Eksklusjonskriterier:</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Andre hudsykdommer enn PN og mild atopisk dermatitt som kan påvirke vurderingen av studieresultatene 2. PN sekundært til legemidler 3. PN sekundært til medisinske tilstander som nevropati eller psykiatriske sykdommer 4. Moderat til alvorlig atopisk dermatitt innen 6 måneder før screening eller randomisering 5. Alvorlig samtidig sykdom som ikke er tilstrekkelig kontrollert, og som utprøveren vurderer vil ha en negativ innvirkning på pasientens deltakelse i studien <p>Stratifisert på tidligere historie med atopi, stabil bruk av topikale kortikosteroider (TCI)/topikale kalsinevrinhemmere (TCI) og studielokasjon</p>
Intervensjon	Subkutan dupilumab 600 mg (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg annenhver uke gitt i tillegg til fuktighetskremer, med eller uten lav til middels potente topikale kortikosteroider eller kalsinevrinhemmere i 24 uker (n=75 i PRIME, n=78 i PRIME2)
Komparator	Subkutan placebo gitt i tillegg til fuktighetskremer, med eller uten lav til middels potente topikale kortikosteroider eller kalsinevrinhemmere i 24 uker (n=76 i PRIME, n=82 i PRIME2)
Primært endepunkt	Andelen pasienter med bedring (reduksjon) i WI-NRS med ≥ 4 poeng fra studiestart til uke 24
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> • Andelen pasienter med IGA PN-S på 0 eller 1 (tilsvarende 0-5 noduler) ved uke 24 • Andelen pasienter med både en forbedring (reduksjon) i WI-NRS med ≥ 4 poeng fra studiestart til uke 24 og en IGA PN-S på 0 eller 1 ved uke 24 • Prosentvis endring i WI-NRS fra studiestart til uke 24 • Endring i DLQI fra studiestart til uke 24 • Endring i hud smerte-NRS til uke 24 • Endring i HADS til uke 24
Observasjonstid	36 uker (24 uker behandling, 12 uker oppfølging etter behandling)
Datakutt	PRIME ble avsluttet 03.02.2022, og PRIME2 ble avsluttet 22.11.2021, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov
Ligger studiene til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

PRIME og PRIME2 var identiske mht. inklusjons- og eksklusjonskriterier, studiedesign og endepunkt (3). Studiene inkluderte voksne pasienter (n=311) med moderat til alvorlig PN, definert som alvorlig kløe (WI-NRS ≥ 7) og 20 nodulære lesjoner eller mer (grad 3 eller 4 på IGA-PNS skalaen), og hvor sykdommen ikke ble tilfredsstillende kontrollert med TCS/TCI eller når slike behandlinger ikke kunne anbefales.

PRIME-studiene undersøkte effekten av dupilumab på forbedringen av kløe og PN-lesjoner, i tillegg til effekten på Dermatology Life Quality Index (DLQI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) og smerter i huden (3). Det primære effektendepunktet var andel av pasienter med bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 . Viktige sekundære endepunkter inkluderte andel av pasienter med IGA PN-S på 0 eller 1 (tilsvarende 0-5 noduler) og endring i DLQI fra studiestart til uke 24.

WI-NRS

WI-NRS måler kløe på en skala fra 0 (ingen kløe) til 10 (verst tenkelige kløe). Deltakere ble bedt om å vurdere intensiteten til den verste kløen de opplevde i løpet av de siste 24 timer ved bruk av denne skalaen:

- Skår på 0 til 2,9: mild kløe
- Skår på 3 til 6,9: moderat kløe
- Skår på 7 til 8,9: alvorlig kløe
- Skår på 9 til 10: veldig alvorlig kløe

IGA PN-S

IGA PN-S er en skala som brukes av behandlende kliniker for å vurdere antall noduler på pasienten. Skalaen måler det omtrentlige antallet noduler ved bruk av en 5-punktsskala fra 0 (uten noduler) til 4 (alvorlig):

- Grad 0 (klart): ingen noduler
- Grad 1 (nesten klart): sjeldne, flate lesjoner, med ikke mer enn fem kuppelformede noduler (omtrent en til fem noduler)
- Grad 2 (mild): få, for det meste flate lesjoner, med et lite antall kuppelformede noduler (omtrent seks til 19 noduler)
- Grad 3 (moderat): mange lesjoner, delvis flate og kuppelformede noduler (omtrent 20 til 100 noduler)
- Grad 4 (alvorlig): rikelig med lesjoner, hvorav de fleste er kuppelformede noduler (> 100 noduler)

DLQI

Dermatology Life Quality Index (DLQI) er et spørreskjema for pasientrapportert måling av livskvalitet hos voksne pasienter med hudsykdommer. Spørreskjemaet består av ti spørsmål som tar for seg pasientens opplevelse av hvordan hudsykdommen påvirker ulike aspekter av livskvaliteten i løpet av den siste uken (se Tabell 4). Dette inkluderer sosiale aktiviteter, seksualforhold og daglige gjøremål. DLQI gir en skår på en skala fra 0 til 30, og jo høyere skår jo lavere livskvalitet. Skjemaet har vært mye brukt i studiesammenheng og klinisk praksis ved måling av hudlidelser (4, 5).

Tabell 4. Dermatology Life Quality Index (DLQI) spørreskjemaet.

Item number	Item
1	Over the last week, how itchy, sore, painful, or stinging has your skin been?
2	Over the last week, how embarrassed or self-conscious have you been because of your skin?
3	Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden?
4	Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear?
5	Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities?
6	Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport?
7	Over the last week, has your skin prevented you from working or studying? If "no," over the last week how much has your skin been a problem at work or studying?
8	Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives?
9	Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties?
10	Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?

Source: Finlay and Khan (1994).

Oppfølgingsstudier av dupilumab

Det er ikke tilgjengelige langtidsdata for behandling av PN med dupilumab, derfor har Sanofi i tillegg levert dokumentasjon for to oppfølgingsstudier av dupilumab til pasienter med atopisk dermatitt (AD). De to studiene er *Open-label Study of Dupilumab in Patients with Atopic Dermatitis (AD-OLE)* og *Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (CHRONOS)* (6, 7). Tabell 5 viser en oversikt over de to langtidsstudiene av dupilumab for AD.

Tabell 5. Oversikt over innsendte studier i pasienter med atopisk dermatitt.

AD-OLE	
Studie ID	NCT01949311
Design	Multisenter, fase III, åpen, enkeltarm
Studielokasjon	USA, Australia, Østerrike, Belgia, Bulgaria, Canada, Kina, Tsjekkia, Danmark, Frankrike, Tyskland, Ungarn, Irland, Italia, Japan, Sør-Korea, Litauen, Nederland, Polen, Romania, Russland, Singapore, Slovakia, Spania, Storbritannia
Populasjon	Inklusjonskriterier: <ol style="list-style-type: none"> Voksne pasienter ≥ 18 år med AD Deltakelse i en tidligere klinisk studie med dupilumab for AD. <p>Se clinicaltrials.gov for en utfyllende oversikt over inklusjons- og eksklusjonskriterier i studien.</p>

Intervensjon	Subkutan dupilumab 300 mg hver uke (n=2677). En subgruppe av pasientene (n=226) ble etter 156 uker overført til behandling annenhver uke i 48 uker.
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Insidensen og raten (hendelser per pasient-år) av behandlingsrelaterte bivirkninger
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> • Insidensen og raten (hendelser per pasient-år) av alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger • Andelen deltakere som oppnådde og opprettholdte en IGA skår på 0 eller 1
Observasjonstid	Opp til 5 år, opp til 204 uker behandling
Datakutt	April 2016
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei
CHRONOS	
Studie ID	NCT02260986
Design	Multisenter, fase III, randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert
Studielokasjon	USA, Australia, Canada, Tsjekia, Ungarn, Italia, Japan, Sør-Korea, Nederland, Polen, Romania, Spania, Storbritannia
Populasjon	<p>Inklusjonskriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Voksne pasienter ≥ 18 år 2. Kronisk AD som hadde vært til stede i minst 3 år før screeningbesøket 3. Dokumentert nyere historie (innen 6 måneder før screeningbesøket) med utilstrekkelig respons på behandling med topikale medisiner for AD <p>Eksklusjonskriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deltakelse i en tidligere klinisk studie med dupilumab 2. Viktige bivirkninger av topikale legemidler <p>Se clinicaltrials.gov for en utfyllende oversikt over eksklusjonskriterier i studien.</p>
Intervensjon	Subkutan dupilumab 600 mg (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av enten 300 mg annenhver uke (n=106) eller hver uke (n=319), gitt i tillegg til topikale kortikosteroider

Komparator	Subkutant placebo gitt i tillegg til topikale kortikosteroider (n=315)
Primært endepunkt	Andelen deltakere med IGA skår på 0 eller 1 og en reduksjon fra baseline på minst 2 poeng ved uke 52
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> • Andelen deltakere med Eczema Area and Severity Index-75 (EASI-75) ved uke 52 • Andelen deltakere med forbedring (reduksjon på minst 4 poeng) i ukentlig gjennomsnittlig Peak Daily Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) fra baseline til uke 52
Observasjonstid	Opp til 52 uker behandling
Datakutt	27.04.2016
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei

Pågående studier

Det pågår for øyeblikket to langtidsstudier som evaluerer dupilumab hos pasienter med PN:

- Globospin (OBS177219) er en femårig prospektiv observasjonsstudie av pasienter ≥ 18 år som mottar dupilumab for prurigo nodularis. Formålet med studien er å evaluere langtidseffekt og sikkerhet med dupilumab. Resultater fra den første analysen forventes å bli tilgjengelig i løpet av 2024.
- US Relieve PN er en toårig prospektiv, observasjonell og longitudinell studie av voksne pasienter som mottar dupilumab for prurigo nodularis. Formålet med studien er å undersøke pasienters erfaringer med dupilumab over en lengre tidsperiode. Studien vil omfatte rapportering av endringer i tegn/symptomer, helse relatert livskvalitet (HRQoL), produktivitet og behandlingsetterlevelse. Data fra de første seks månedene av studien forventes å bli tilgjengelig i slutten av 2024.

DMPs vurdering

PRIME og PRIME2 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av dupilumab for PN. EMA har påpekt at vedvarende effekt av dupilumab for PN ikke kan vurderes basert på PRIME og PRIME2 siden det er så kort oppfølgingsperiode i studiene (24 uker). Siden det ikke er tilgjengelige langtidsdata for behandling av PN med dupilumab, har Sanofi levert dokumentasjon for to oppfølgingsstudier av dupilumab til pasienter med AD. Medisinske fagekspertene som DMP har konferert med, har gitt innspill på at langtidsdata for AD er relevant å benytte for PN. AD og PN deler mange likhetstrekk, inkludert hovedsymptomet kløe. En av de medisinske fagekspertene mente at omfanget av hudplagene for de to sykdommene og deres påvirkning på livskvaliteten til pasientene er sammenlignbare.

DMP vurderer at komparator i studiene er relevant og at data fra PRIME og PRIME2, og langtidsdata for dupilumab til pasienter med AD kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studienes overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3 Analysemetode og PICO

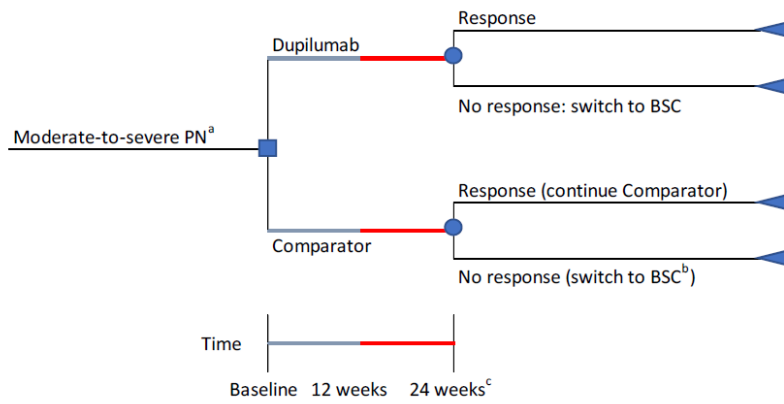
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av dupilumab har Sanofi levert en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor dupilumab i kombinasjon med BSC sammenlignes med BSC alene for voksne pasienter med moderat til alvorlig PN som ikke responderer på TCS/TCI eller der disse ikke kan brukes. Resultatene fra kostnad-per-QALY-analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, samt ligger til grunn i beregningen av alvorligheten av PN.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er et beslutningstre etterfulgt av en Markov-modell. Modellen (se Figur 1 og Figur 2) består av ulike behandlingsstadier ved PN:

- Behandlingsstart (beslutningstre): Alle pasientene starter her. De første 24 ukene mottar pasienten enten dupilumab eller placebo, i tillegg til standard BSC. Respons måles ved uke 24. Den røde linjen i Figur 1 illustrerer at det er innhentet data fra uke 12 for livskvalitet.
- Aktiv behandling (Markov-modell): I dette stadiet behandles pasientene med dupilumab i tillegg til BSC.
- BSC (Markov-modell): I dette stadiet behandles pasientene kun med BSC.
- Død: En absorberende helsetilstand. Alle pasientene i modellen ender opp i denne helsetilstanden i løpet av modellforløpet, dersom tidshorisonten er et livstidsperspektiv.



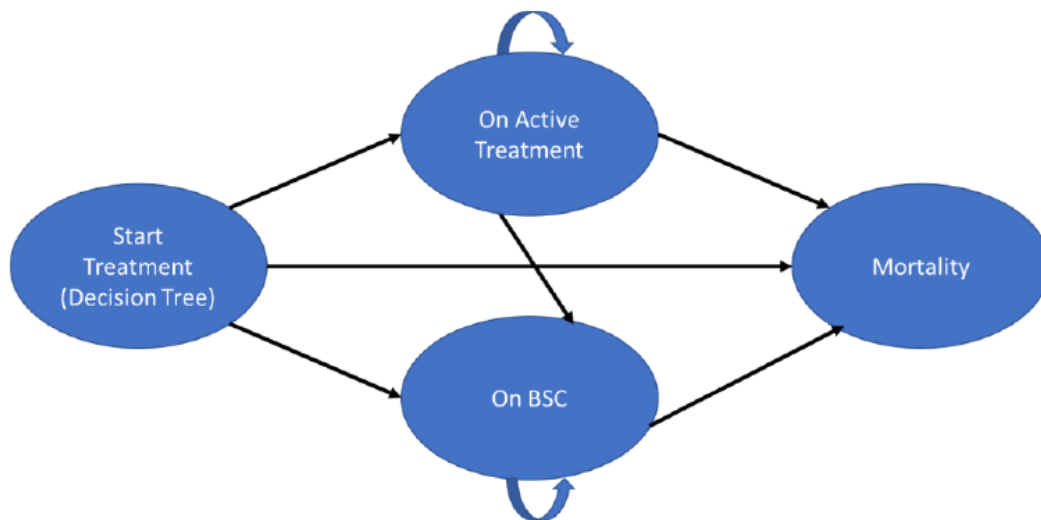
BSC = best supportive care; PN = prurigo nodularis.

^a Moderate to severe PN is defined as prurigo nodularis inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not appropriate.

^b When dupilumab plus BSC is compared with BSC alone, BSC patients with no response will stay on BSC.

^c The clinical assessment timepoint in the PRIME and PRIME 2 trials was at 24 weeks.

Figur 1. Oversikt over den helseøkonomiske modellen, beslutningstre (Kilde: Sanofi)



BSC = best supportive care.

Figur 2. Oversikt over den helseøkonomiske modellen, Markov (Kilde: Sanofi)

Tabell 6. Analyseperspektiv og formaliteter i den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Beslutningstre og Markov-modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	12 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	50 år
Kroneår	2022-kroner

Modell med forløpsdata

Den første delen av modellen består av et beslutningstre (se Figur 1). Pasientene vil enten behandles med dupilumab eller placebo, i tillegg til BSC i begge armer. I uke 24 gjøres det en vurdering av om pasienten responderer på behandlingen eller ikke. Responsen ble målt ved WI-NRS bedring (reduksjon) på ≥ 4 poeng fra baseline fra de kliniske studiene (PRIME og PRIME2). Det var også mulig å velge respons basert på WI-NRS bedring (reduksjon) på ≥ 4 poeng og IGA-PN-S reduksjon på ≥ 1 . Responsen ved uke 24 avgjør hvilken behandling pasienten mottar når de går over i Markov-modellen. I dupilumab-armen vil pasienter med respons fortsette behandlingen med dupilumab i kombinasjon med BSC og være «*On active treatment*», mens de som ikke har respons i dupilumab-armen går over til bare BSC. Pasienter som behandles med dupilumab vil enten fortsette med behandlingen, seponere og gå over til bare BSC eller de kan dø. I BSC-armen vil alle motta BSC og fortsette med det uavhengig av respons, eller gå over til tilstanden død.

Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for WI-NRS er for dupilumab-armen framskrevet med andel per år for å estimere relevante kostnader og andel pasienter som fortsetter med aktiv dupilumab behandling i kombinasjon med BSC. BSC-armen er framskrevet med forløpsdatakurve for å estimere relevante kostnader og andel pasienter som responderer/ikke responderer på BSC. Modellen antar avtagende (waning) respons over tid. Andel respondere per år for dupilumab-armen er hentet fra AD-OLE studien for de første fem årene, og er deretter antatt å være konstante resten av modellens tidshorisont. For BSC-armen er andel respondere framskrevet med Weibull funksjon basert på data fra CHRONOS-studien. Se mer forklaring under kapittel 3.6.

Det er også lagt inn en årlig sannsynlighet for seponering som følge av bivirkninger eller andre årsaker. Seponering er ikke en del av beslutningstreet, men er modellert fra Markov-modelleringen som begynner i uke 24. Årlig seponering er satt til 4,28 % basert på data fra PRIME- og PRIME2-studien. Alle pasientene i modellen har samme generelle dødelighet gjennom modellens tidshorisont. Dette innebærer at uavhengig av hvilken behandling pasientene får for sin PN, har de samme sannsynligheten for død.

DMPs vurdering

Den helseøkonomiske modellen som er brukt i denne metodevurderingen er lik den helseøkonomiske modellen som ble brukt i metodevurderingen av dupilumab ved AD (2). Modellen er transparent, men det mangler mulighet til å velge ulike kurver for parametrisering av langtidseffekten i modellen. DMP har på forespørsel fått ettersendt ulike kurvevalg for parametrisering. Det er brukt en diskonteringsrate på 4 % i hele modellens tidshorisont (50 år). Ifølge DMPs retningslinjer skal kostnader og nytte diskonteres med 3 % etter 40 år. Dette har svært lite å si for analysen og DMP endrer derfor ikke diskonteringsraten.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen totalt sett er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av dupilumab for pasienter med PN.

Analyseperspektivet og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Diskonteringsraten er ikke i tråd med DMPs retningslinjer, men det har svært lite å si for analysen. Sanofi har på forespørsel oppdatert modellen med ulike valg for parametrisering av langtidseffekten.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I Tabell 7 presenteres pasientkarakteristikker ved studiestart i PRIME, PRIME2, AD-OLE og CHRONOS.

Tabell 7. Tabellen viser pasientkarakteristikker ved studiestart i PRIME, PRIME2, AD-OLE og CHRONOS (Kilde: PRIME, PRIME2, AD-OLE, CHRONOS og Sanofi).

	PRIME		PRIME2		AD-OLE ^a	CHRONOS ^b	
	Dupilumab Q2W (n=75)	Placebo (n=76)	Dupilumab Q2W (n=78)	Placebo (n=82)	Dupilumab QW/Q2W (n=2677)	Dupilumab Q2W (n=106)	Placebo (n=315)
Alder, år, gjennomsnitt	49,2	51,1	51,0	46,7	39,2	40,5	34,0
Kvinner, n (%)	52 (69,3)	48 (63,2)	52 (66,7)	51 (62,2)	1066 (39,82)	44 (42)	122 (39)
Vekt, kg, gjennomsnitt	75,2	71,4	73,9	75,0	77,1	-	-
Varighet av PN eller AD, år, gjennomsnitt	6,0	5,4	5,4	5,5	29,0	28,0	26
Historie med atopi, n (%)	33 (44,0)	28 (38,6)	34 (43,6)	40 (48,8)	2627 (98,1)	-	-
Pågående mild atopi, n (%)	4 (5,3)	2 (2,6)	2 (2,6)	5 (6,1)	-	-	-
Stabil bruk av TCS/TCI, n (%)	47 (62,7)	45 (59,2)	44 (56,4)	46 (56,1)	1487 (55,5)	-	-
Tidligere systemisk behandling for PN, n (%)	53 (70,7)	52 (68,4)	49 (62,8)	52 (63,4)	-	-	-
IGA PN-S (0-4) eller IGA (0-4), n (%)							
3	54 (72,0)	53 (70,7)	49 (62,8)	49 (60,5)	1343 (50,2)	53 (50)	147 (47)
4	21 (28,0)	22 (29,3)	29 (37,2)	32 (39,5)	1301 (48,6)	53 (50)	168 (53)

Gjennomsnittlig DLQI (0-30)	17,8	15,7	18,2	18,2	14,7	13,5	14,0
Gjennomsnittlig WI-NRS (0-10)	8,6	8,3	8,5	8,5	-	-	-
Gjennomsnittlig HADS (0-42)	14,5	14,3	16,2	15,9	-	12,5	11,0
EASI (0-72) skår, gjennomsnitt	-	-	-	-	32,8	30,9	29,6
Peak Pruritus NRS skår, gjennomsnitt	-	-	-	-	7,1	7,7	7,6

Forkortelser: QW, en gang hver uke; Q2W, en gang hver annen uke; SD, standardavvik; PN, prurigo Nodularis; TCS, topikale kortikosteroider; TCI, topikale kalsinevrinhemmer; IGA PN-S, Investigator's Global Assessment PN-stage; DLQI, Dermatology Life Quality Index; WI-NRS, Worst Itch Numeric Rating Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; EASI, Eczema Area and Severity Index; NRS, Numeric Rating Scale

^aPasientkarakteristikkene for AD-OLE studien er hentet fra den 3-årige publikasjonen (6).

^bData er median, interkvartil avstand (IQR) eller n (%)

Pasientkarakteristikkene ved studiestart i både PRIME og PRIME2 var generelt godt balanserte. Samtlige pasienter i studiene hadde alvorlig kløe, med en gjennomsnittlig WI-NRS skår på 8,5 og ≥ 20 nodulære lesjoner. Samlet sett hadde 66,3 % av deltakerne en IGA-PNS på 3 («moderat», 20-100 noduler) og 33,7 % en IGA-PNS på 4 («alvorlig», > 100 noduler) (3).

Tabell 3 viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene i PRIME-studiene. Pasientene i PRIME og PRIME2 måtte enten ha opplevd tidligere behandlingssvikt på en 2-ukers kur med en middels til superpotent TCS/TCI eller være uegnet for slik behandling (3). Deltakere som var på stabil behandling med lav til middelspotente TCS eller TCI ved screening, kunne fortsette med en daglig dosering uten nedtrapping frem til uke 24. Et stabilt regime innebar å fortsette med det samme legemidlet og opprettholde den samme behandlingsfrekvensen som 2 uker før screening. Ved studiestart var mer enn halvparten av deltakerne på stabil behandling med lav til middelspotente TCS/TCI. Pasienter på stabil behandling med høypotente eller superpotente steroider ved screening var pålagt å redusere styrken til en middels potent TCS. Pasienter med andre hudsykdommer enn PN og mild AD, samt de med moderat til alvorlig AD innen 6 måneder før screening, ble ekskludert.

Tabell 5 viser inklusjons- og eksklusjonskriterier for CHRONOS studien. I CHRONOS var det et krav om at pasientene tidligere hadde opplevd behandlingssvikt på topikale legemidler for AD (TCS med eller uten TCI) (7). I tillegg var det et krav at alle pasientene i studien måtte behandles med lav til middelspotente topikale kortikosteroider eller topikale kalsinevrinhemmere ved studiestart. Pasienter med noen typer bivirkninger av behandlingen ble ekskludert.

Gjennomsnittsalderen var høyere i PRIME (50 år) og PRIME2 (49 år) sammenlignet med AD-OLE (39 år) og CHRONOS (37 år). I tillegg var det en høyere andel kvinner i PRIME (66 %) og PRIME2 (65 %) sammenlignet med AD-OLE (40 %) og CHRONOS (41 %). Gjennomsnittlig DLQI ved baseline var også noe høyere i PRIME (16,8) og PRIME2 (18,2) sammenlignet med CHRONOS (13,8) og AD-OLE (14,7). Når det gjelder sykdomsvarighet, var den 5,7 år i PRIME og 5,5 år i PRIME2, mens den var 27 år i CHRONOS og 28 år i AD-OLE.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på den sammenslåtte totalpopulasjonen i PRIME og PRIME2 (n=311). Det er lagt til grunn en gjennomsnittsalder ved modellstart på 49,5 år, som er hentet fra PRIME og PRIME2. Ved modellstart har pasientene en WI-NRS-skår på 8,5 og en DLQI-skår på 17,5.

Kjønn og gjennomsnittsalder ble brukt til å estimere generell dødelighet. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 8.

Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Sanofi)

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder, år (SD)	49,5 (16,1)	Gjennomsnittsalder i PRIME og PRIME2
Andel menn, %	34,7	Fordeling i PRIME og PRIME2
Kroppsvekt, kg (SD)	73,9 (1,02)	PRIME og PRIME2
WI-NRS (SD)	8,493 (1,007)	PRIME og PRIME2
DLQI (SD)	17,5 (7)	PRIME og PRIME2
Andel IGA-PNS på 3 eller 4, %	100	PRIME og PRIME2

Forkortelser: SD, standardavvik; WI-NRS, Worst Itch Numeric Rating Scale; DLQI, Dermatology Life Quality Index

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter DMP har konferert mener at pasientkarakteristikkene vist i Tabell 7 synes å være representative for pasientpopulasjonen som vil kunne være aktuelle for behandling med dupilumab i Norge. Ifølge en av de medisinske fagekspertene er det i klinisk praksis, slik det er observert i studiene, en overvekt av kvinner med normal kroppsvekt. Pasientene opplever dessuten betydelige plager, noe som gjenspeiles i den høye WI-NRS-skåren. De to andre medisinske fagekspertene forteller at selv om noen publikasjoner rapporterer om en høyere forekomst av PN hos kvinner, er deres erfaring at sykdommen forekommer omtrent like ofte hos begge kjønn. De påpekte videre at selv om PN forekommer i alle aldersgrupper, sees den hyppigst hos eldre.

Når det gjelder den gjennomsnittlige varigheten av sykdommen (5,6 år i PRIME-studiene), er det ifølge de medisinske fagekspertene vanskelig å gi et nøyaktig estimat. Basert på deres erfaring er PN en kronisk hudsykdom som vanligvis varer over flere år, med naturlige svingninger mellom gode og dårlige perioder.

3.3.4 DMPs vurdering

Det er identifisert noen inklusjons- og eksklusjonskriterier i PRIME-studiene som kan påvirke overførbarheten til norsk klinisk praksis:

- I PRIME og PRIME2 var det ikke tillatt med okklusjonsbehandling og UV-lysbehandling i løpet av behandlingsperioden (8). Dette er ikke i henhold til norsk klinisk praksis hvor okklusjonsbehandling og UV-lysbehandling er en del av støttebehandlingen som gis til pasientene. Ifølge de medisinske fagekspertene vil man vanligvis forsøke okklusjonsbehandling og UV-lysbehandling før man vurderer oppstart med dupilumab, men at man kan fortsette med denne typen behandling i tillegg til dupilumab, dersom det oppleves som effektivt. Etter hvert som plagene avtar, kan denne type behandling gradvis trappes ned.
- I PRIME og PRIME2 måtte deltagere på stabil behandling med høypotente eller superpotente steroider ved screening redusere styrken til et middels potent TCS (8). Dette er ikke i henhold til norsk klinisk praksis der TCS i alle styrker brukes intermitterende for behandling av pasienter med moderat til alvorlig PN. Siden pasientene i klinisk praksis kan stå på sterkere TCI/TCS er det mulig at pasientene responderer bedre på BSC enn det som er observert i PRIME-studiene. EMA har påpekt at subgruppeanalyser av pasienter med og uten bruk av TCS/TCI indikerer at behandlingsresponsen på dupilumab er uavhengig av om TCS/TCI brukes. Det er mulig at bruken av en lavere styrke TCS/TCI i studiene kan ha resultert i en lavere behandlingsrespons, men det er usikkert i hvor stor grad det vil påvirke den relative effekten.
- Ved behandling av PN i klinisk praksis vil BSC mest sannsynlig bestå av okklusjonsbehandling, UV-lysbehandling og TCS i alle styrker. Det er derfor sannsynlig at BSC-armen i PRIME og PRIME2 er noe underbehandlet sammenlignet med klinisk praksis. Dette kan bety at den relative effekten som er målt i PRIME og PRIME2 er noe høyere enn det som kan forventes i klinisk praksis.
- I overkant av 60 % av pasientene i PRIME og PRIME2 studiene hadde tidligere fått systemisk behandling for PN (3). Medisinske fagekspert DMP har konsultert har noe ulik mening om det bør være startkriterier som innebærer at pasienten må ha prøvd minst én systemisk behandling før oppstart med dupilumab. Subgruppeanalyser i pasienter med vs. uten tidligere systemisk terapi, indikerer en tilsvarende behandlingseffekt av dupilumab (9). Ifølge de medisinske fagekspertene har mange av pasientene med moderat til alvorlig PN behov for systemisk terapi. Dersom flere av de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis allerede har forsøkt slik behandling, vil pasientpopulasjonen i studiene bedre gjenspeile de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis.
- Dupilumab er godkjent til behandling av pasienter med moderat til alvorlig sykdom, men det er i PRIME og PRIME2 kun inkludert pasienter som er karakterisert med alvorlig kløe i henhold til WI-NRS skalaen på ≥ 7 ved studiestart (3). Det kan tyde på at pasientpopulasjonen i studiene er noe mer alvorlig rammet av PN og dermed har potensiale for bedre relativ effekt av behandlingen enn de som omfattes av hele indikasjonen. Medisinske fagekspertene har foreslått som startkriterium at pasienter må ha alvorlig PN for å kunne bli behandlet med dupilumab. Ved introduksjon av et slikt kriterium for start på dupilumab vil pasientene fra PRIME-studiene og de som blir behandlet i norsk klinisk praksis være mer sammenlignbare.
- Det er i PRIME og PRIME2 inkludert yngre pasienter uten komorbide tilstander. Ifølge de medisinske fagekspertene vil pasientene i klinisk praksis være eldre og med tilleggssykdommer.
- De medisinske fagekspertene DMP har konsultert har gitt innspill om at dupilumab er aktuell behandling for pasienter som i tillegg til topikale legemidler har forsøkt UV-lysbehandling. Det bemerkes at det var relativt få pasienter med tidligere bruk av UV-lysbehandling i PRIME-studiene

(8,1 % [25/311]) (8). EMA påpeker imidlertid, basert på subgruppeanalyser, at responsraten blant de med tidligere UV-lysbehandling vs. de uten tidligere UV-lysbehandling, indikerer en tilsvarende behandlingseffekt av dupilumab.

DMP har identifisert enkelte punkter ved inklusjons- og eksklusjonskriteriene i PRIME og PRIME2 studiene som ikke er i overensstemmelse med klinisk praksis. Dette kan medføre noe usikkerhet i overføringen av effekt-estimer fra studiene til den aktuelle norske pasientpopulasjonen. DMP mener allikevel, i tråd med vurderinger fra de medisinske fagekspertene, at populasjonen som inngår i den helseøkonomiske modellen totalt sett er relevant for norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP endrer ikke pasientkarakteristika i innsendt modell fra Sanofi.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Norsk klinisk praksis

Anbefalt dose av dupilumab til behandling av PN er en innledende dose på 600 mg (to injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg administrert annenhver uke (10). Dupilumab kan administreres av pasienten selv, som subkutan injeksjon i lår eller mage. Dersom en annen person setter injeksjonen, kan øvre del av armen også brukes. I henhold til preparatomtalen skal behandlingsstopp vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling. Medisinske fagekspert DMP har konferert med ser for seg at behandling med dupilumab vil være langvarig, så lenge pasientene opplever effekt og tolererer behandlingen. To av de medisinske fagekspertene spilte inn at ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet kan det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen etter en periode med bruk.

Dupilumab kan brukes med eller uten ulike fuktighetsgivende kremer, og med eller uten TCS/TCI. Bruk og styrke av TCS/TCI varierer periodevis siden pasientene opplever gode og dårlige perioder.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene PRIME og PRIME2 fikk pasientene i intervensjonsarmen subkutan dupilumab 600 mg (to injeksjoner på 300 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg annenhver uke i 24 uker, i tillegg til BSC.

BSC bestod av fuktighetsgivende kremer, med eller uten TCS/TCI (3). I PRIME-studiene var det over 94 % som brukte fuktighetskremer, og ca. 70 % som brukte topikale kortikosteroider. I ITT-populasjonen var det ca. 60 % som hadde stabil bruk av TCS/TCI under studien. Dvs. at de har brukt lav til middels styrke av TCS/TCI med samme frekvens daglig, i to uker før studiestart til uke 24. Pasientene i studiene måtte påføre fuktighetskrem to ganger daglig i minst fem av de syv siste dagene før studiestart, og to ganger daglig gjennom hele studieperioden frem til uke 36. Pasientene som allerede brukte lav til middels styrke TCS/TCI (fra minst to uker før studiestart) kunne fortsette med påføring én eller to ganger daglig. Hvis pasienten hadde lesjoner som forsvant kunne de avslutte behandling med steroider på de stedene, men fortsette bruk der de hadde lesjoner. Pasientene som brukte høy- eller superpotente steroider ved studiestart, måtte gå over til middels styrke av TCS og påføre daglig fra studiestart til uke 24. Fra uke 24 til uke 36 var det bare tillatt å påføre fuktighetskrem. Det var ikke tillatt med okklusjonsbehandling frem til uke 24. Pasienter med en stabil dose av et antidepressiva, dvs. bruk i minst 3 måneder før studiestart, kunne fortsette med slik behandling. Totalt 11 % hadde en stabil bruk av et antidepressiva. Behandling med UV-lysbehandling og med systemiske legemidler inkludert metotreksat, cyklosporin, og systemiske kortikosteroider var ikke tillatt.

Innsendt modell

Dosering i den helseøkonomiske modellen er i tråd med preparatomtalen og de kliniske studiene av dupilumab. Pasientene vil fortsette med dupilumab så lenge de har respons, derfor er behandlingsvarigheten av dupilumab lik de som har respons, og var basert på responsvurdering ved uke 24 og deretter avtagende effekt (waning) over tid som forklares mer detaljert i kapittel 3.6. I tillegg er det i modellen en seponeringsrate på 4,28 % per år for pasienter på behandling med dupilumab hentet fra PRIME og PRIME2. Tabell 9 viser karakteristikk ved intervensjonen i de kliniske studiene, den helseøkonomiske modellen og i norsk klinisk praksis.

Tabell 9. Karakteristikk ved dupilumab (Kilde: Sanofi, SPC)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	600 mg (2x300 mg) startdose etterfulgt av 300 mg Q2W	600 mg (2x300 mg) startdose etterfulgt av 300 mg Q2W	600 mg (2x300 mg) startdose etterfulgt av 300 mg Q2W
Administrasjonsform	Subkutan injeksjon (ferdigfylt penn)	Subkutan injeksjon (ferdigfylt penn)	Subkutan injeksjon (ferdigfylt penn)
Behandlingsvarighet	24 uker	50 år (livstidshorisont) Seponering på grunn av: – Stoppkriterie: ikke respons* etter 24 uker behandling – Avtagende (waning) respons – Andre årsaker, f.eks. bivirkninger	Langvarig behandling. Behandlingsstopp vurderes hos pasienter uten respons etter 24 uker
Samtidig behandling	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI
Påfølgende behandling	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI

Forkortelser: Q2W, en gang hver annen uke; TCS, topikale kortikosteroider; TCI, topikale kalsinevrinhemmere

*Respons definert som WI-NRS forbedring ≥ 4 poeng

3.4.2 DMPs vurdering

DMP antar at preparatomtalens dosering av dupilumab ved PN vil bli fulgt, altså en oppstartsdose på 600 mg etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 300 mg annenhver uke. De medisinske fagekspertene har påpekt at det kan være hensiktsmessig å prøveseponere dupilumab hos pasienter med respons og lav sykdomsaktivitet etter en tids bruk. Dette gjelder pasienter som opplever fullstendig bedring som følge av at de bryter den kroniske «kløe-klore» sirkelen, men det er usikkert hvor lang tid dette vil ta. Det er begrenset erfaring med bruk av dupilumab til behandling av PN og det er derfor usikkert hvor mange som vil oppleve en fullstendig bedring. Preparatomtalen legger opp til at behandlingsstopp skal vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling (10). Det vil være aktuelt med behandlingsstopp ved utilstrekkelig effekt av dupilumab og ved fullstendig bedring etter en tids bruk. Den helseøkonomiske modellen legger imidlertid opp til kontinuerlig behandling med dupilumab, så lenge pasienten har respons. Det er modellert en behandlingsvarighet basert på andelene som responderer på dupilumab behandling, og med en antagelse om avtagende effekt over tid, se vår vurdering under kapittel 3.6.

Hvis det fastsettes start/stopp-kriterier slik de medisinske fagekspertene foreslår, vil forutsetningene i den helseøkonomiske modellen ikke være helt i samsvar med behandling i norsk klinisk praksis. Hvis det innføres et krav om å prøveseponere dupilumab behandlingen etter en tids bruk, for pasienter med minimal

sykdomsaktivitet, er dette ikke reflektert i modellen. I et slikt tilfelle vil responsen fortsatt være til stede, men kostnadene for behandlingen ikke lenger påløpe. IKER vil i så fall reduseres. Videre har medisinske fageksperter gitt innspill om at vurderingen av respons i klinisk praksis ikke er like streng som i studiene og i modellen (WI-NRS forbedring ≥ 4 poeng ved uke 24). Dersom det blir satt et mindre strengt krav til respons i klinisk praksis, vil flere anses som respondere enn det som er lagt til grunn i modellen. IKER vil øke hvis responskravet reduseres.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Sanofi, men har gjort endringer i andre parametere som har innvirkning på modellering av intervensjonen, se kapittel 3.6

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Norsk klinisk praksis

Ifølge de medisinske fagekspertene DMP har konferert med behandles pasienter med moderat til alvorlig PN i dag med ulike fuktgivende kremer, med eller uten TCS/TCI, okklusjonsbehandling, UV-lysbehandling, antihistaminer og intralesjonelle steroider. Dersom dette ikke gir tilstrekkelig kontroll over sykdommen, forsøkes systemiske terapier med enten metotreksat, cyklosporin, acitretin, gabapentin eller serotonin reopptaks hemmer (SSRI), avhengig av eventuelle kontraindikasjoner. Ifølge de medisinske fagekspertene vil mange av pasientene med moderat til alvorlig PN ha behov for systemiske terapier. Siden PN kjennetegnes av gode og dårlige perioder, hvor kløen og antallet noder varierer, benyttes topikale kortikosteroider/kalsinevrinhemmer i ulike styrker periodevis.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sammenligningsalternativet i de kliniske studiene var placebo, gitt i tillegg til BSC. BSC besto av fuktgivende kremer, med eller uten TCS/TCI. I PRIME-studiene var det over 90 % som brukte fuktighetskremer, og ca. 67 % som brukte topikale kortikosteroider. Se forklaring om BSC under intervensjon og innsendt klinisk dokumentasjon i kapittel 0 som også gjelder for BSC i komparator.

Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i modellen er placebo og BSC, og er basert på data fra BSC-armen i PRIME og PRIME2. Tabell 10 viser karakteristikker ved komparator i de kliniske studiene, den helseøkonomiske modellen og i norsk klinisk praksis. BSC gis gjennom hele tidshorizonten i modellen selv om pasienten ikke har respons.

Tabell 10. Karakteristikker ved komparator ((Kilde: Sanofi, SPC)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Placebo matchende dupilumab (startdose + Q2W)	Ikke antatt noen kostnad	-
Administrasjonsform	Subkutan injeksjon	-	-
Behandlingsvarighet	24 uker	-	-
Samtidig behandling	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI
Påfølgende behandling	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI	BSC bestående av fuktgivende kremer med eller uten TCS/TCI

Forkortelser: Q2W, annenhver uke; TCS, topikale kortikosteroider; TCI, topikale kalsinevrinhemmere

3.5.2 DMPs vurdering

DMP vurderer at sammenligningsalternativet i de kliniske effektstudiene og modellen avviker noe fra norsk klinisk praksis for populasjonen med moderat til alvorlig PN som er aktuelle for systemisk terapi. Pasienter i norsk klinisk praksis kan stå på sterkere TCS, og ved manglende respons på BSC vil det være mulig å avslutte behandlingen. Videre kan pasienter i norsk klinisk praksis også behandles med UV-behandling, okklusjon og systemiske terapier. Dermed er det en risiko for at komparatorarmen i studiene er underbehandlet og relativ effekt overestimert. Dette bidrar til usikkerhet i analysen. Det finnes imidlertid ikke godkjente behandlinger spesifikt for PN, og det mangler dokumentasjon for effekt av flere systemiske terapier for behandling av PN (1).

I den helseøkonomiske modellen er det antatt at pasienter vil stå på behandling med BSC ut tidshorizonten og uavhengig av respons. Dette er heller ikke i tråd med norsk klinisk praksis, der behandling med TCS/TCI brukes periodisk og med ulik styrke. For de som ikke responderer, vil det være naturlig å skifte behandlingsmetode.

DMPs konklusjon om komparator

DMP godtar BSC som det eneste sammenligningsalternativet i metodevurderingen, men endrer sannsynlighet for vedvarende effekt over tid for de som mottar BSC, se kapittel 3.6

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for dupilumab i kombinasjon med BSC, sammenlignet med placebo i kombinasjon med BSC er basert på resultater for totalpopulasjonen fra PRIME og PRIME2. Langtidsdata for relativ effekt er basert på resultater fra totalpopulasjonen fra CHRONOS og AD-OLE. Studiene er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Datakutt for analysen av effektdata var 12.11.2021 i PRIME og 30.08.2021 i PRIME2 (11, 12). Behandlingslengden var 24 uker, og 12 uker oppfølging etterpå hvor det kun ble gitt fuktighetsgivende kremer. I Sanofis grunnanalyse benyttes primærendepunktet fra PRIME og PRIME2, reduksjon i WI-NRS på minst 4 poeng fra baseline til uke 24.

Effektresultater

Effektresultater fra PRIME, PRIME2, AD-OLE og CHRONOS er presentert i Tabell 11. Resultatene for primærendepunktet og de viktigste sekundærendepunktene i PRIME-studiene var alle statistisk signifikante.

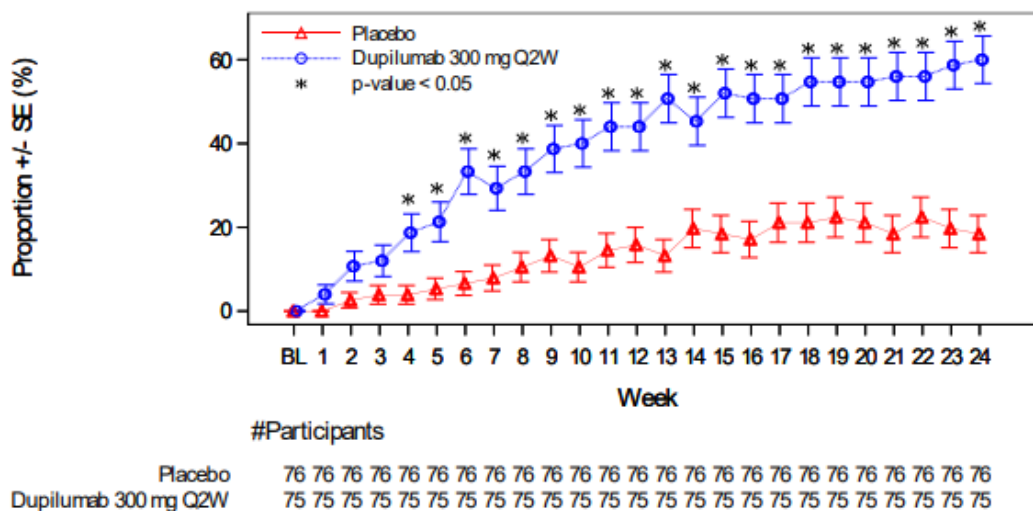
Tabell 11. Resultater på primære og sekundære endepunkter i PRIME, PRIME2, AD-OLE og CHRONOS (Kilde: Sanofi)

Efficacy data	PRIME		PRIME2		OLE (4 years)	CHRONOS (week 52)	
	Dupilumab Q2W (n=75)	Placebo (n=76)	Dupilumab Q2W (n=78)	Placebo (n=82)	Dupilumab QW/Q2W (n=352)	Dupilumab Q2W (n=89)	Placebo (n=264)
Proportion of patients who achieved EASI-75	NA	NA	NA	NA	90.9% (90/99)	65% (58)	22% (57)
IGA PN-S score of 0 or 1 ('clear' or 'almost clear') at week 24 ^c , n (%)	36 (48.0)	14 (18.4)	35 (44.9)	13 (15.9)	NA	NA	NA
WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 from baseline to week 24 ^a , n (%)	45 (60.0)	14 (18.4)	45 (57.7)	16 (19.5)	NA	NA	NA
WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 from baseline to week 12 ^b , n (%)	33 (44.0)	12 (15.8)	29 (37.2)	18 (22.0)	NA	NA	NA
Proportion of patients who achieved peak pruritus NRS score improvement ≥4 points from baseline (PSBL)	NA	NA	NA	NA	70.8% (143/202)	51% (44/86) ^d	13% (32/249) ^d
DLQI score, LS mean change from baseline	-12.0 (1.0) ^e	-5.8 (1.0) ^e	-13.2 (1.2) ^e	-6.8 (1.2) ^e	Not reported	-10.9 (0.59)	-5.6 (0.36)
HADS total score, LS mean change from baseline	-4.6 (0.9) ^e	-2.0 (0.9) ^e	-5.6 (1.1) ^e	-2.6 (1.0) ^e	NA (not captured as per protocol)	-5.3 (0.65)	-3.4 (0.40)

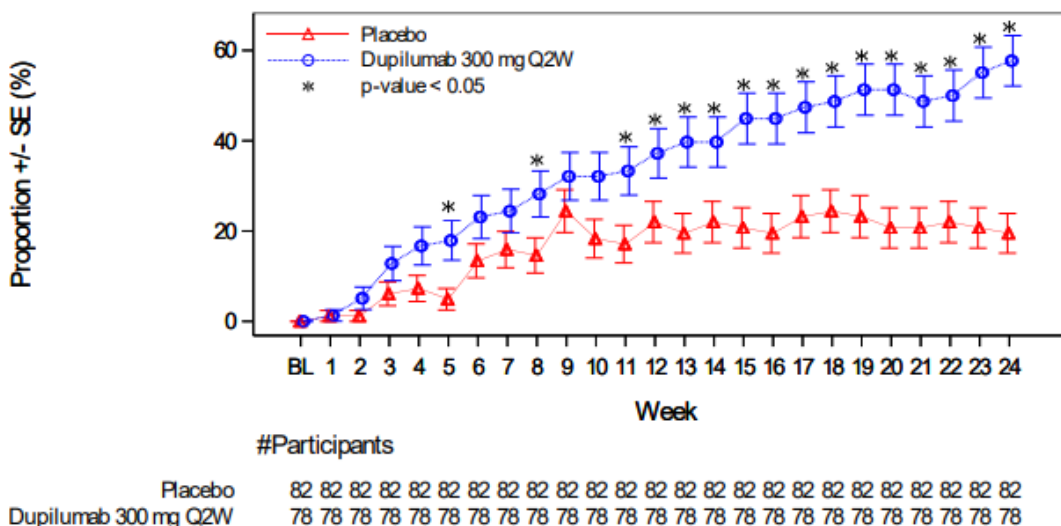
^a Primary endpoint in PRIME, key secondary endpoint in PRIME 2; ^b Primary endpoint in PRIME 2, secondary endpoint in PRIME; ^c Key secondary endpoint PRIME and PRIME2; ^d Analysis for this endpoint was performed only for patients with baseline peak pruritus NRS score ≥4; ^e Change from baseline in total HADS score to week 24; ^f Baseline demographics are from the 3-year OLE publication (1) as no new patients were enrolled between the 3-year and 4-year data cuts; ^g at week 24PSBL: parent study baseline (OLE 4 years); LS: least squares; NA: not applicable

WI-NRS

Primærendepunktet i PRIME og PRIME2 var andel pasienter med bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 poeng fra baseline ved uke 24. Figur 3 og Figur 4 viser hhv. andelen deltakere med en bedring i WI-NRS med minst 4 poeng fra baseline til uke 24 i PRIME og PRIME2-studiene (8).



Figur 3. Figuren viser andelen deltakere med en bedring i WI-NRS med minst 4 poeng fra baseline til uke 24 i PRIME (ITT-populasjonen)



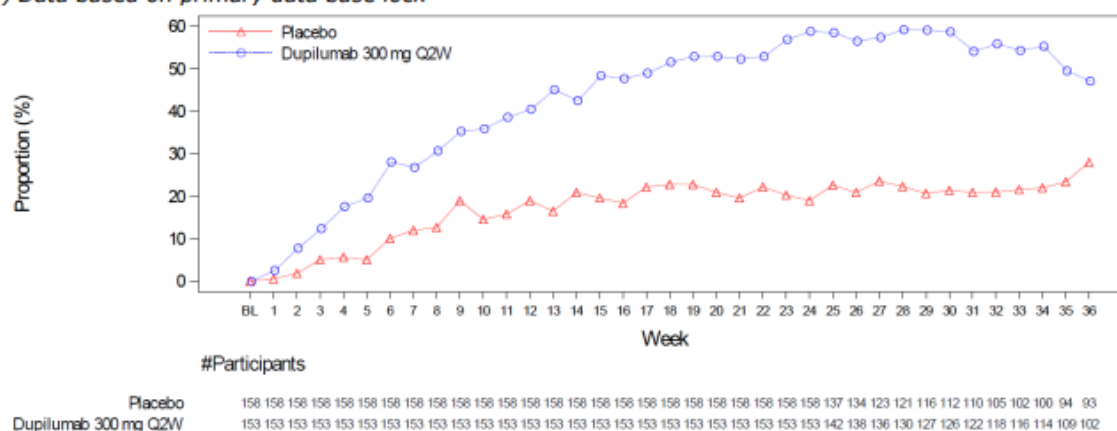
Figur 4. Figuren viser andelen deltakere med en bedring i WI-NRS med minst 4 poeng fra baseline til uke 24 i PRIME2 (ITT-populasjonen)

Andelen deltakere med en bedring (reduksjon) i WI-NRS med minst 4 poeng fra baseline til uke 24, var høyere i dupilumab-armen sammenlignet med BSC-armen i PRIME studiene (58,8 % vs. 19 %; $p < 0,0001$) (8). Forskjellen mellom behandlingsarmene økte jevnt over tid, med den største forskjellen observert ved uke 24. DMP har påpekt til Sanofi at det er kort oppfølging i studiene og at andel respondere ser ut til å kunne fortsette å øke etter uke 24. Sanofi anerkjenner at studieperioden er kort, men at den ble ansett som lang nok av FDA og EMA for å demonstrere effekten av dupilumab for pasienter med PN. Sanofi ser at det kan

ta noe lenger tid enn 6 måneder å bryte kløe-kløre syklusen og lesjoner enn det som fanges opp i studien, men at den intense kløen på kort sikt er mulig å forbedre og måle i de kliniske studiene. Det kan være mulig at andelen som opplever en bedring med dupilumab er noe underestimert på grunn av kort studie.

Behandlingseffekten inndelt på pasientkarakteristikker (alder, kjønn, med eller uten atopi i anamnesen, og bakgrunnsbehandling inkludert antidepressiva) i PRIME og PRIME2 var konsistente med resultatene i den totale studiepopulasjonen (8). Etter avsluttet behandling ved 24 uker var det i oppfølgingsperioden (12 uker), hvor det bare ble brukt fuktighetskrem, en indikasjon på tilbakefall av PN for pasienter i dupilumab-armen. Pasienter i BSC-armen hadde stabil respons av behandlingen mellom uke 24 og uke 36 (se Figur 5).

a) Data based on primary data base lock



Figur 5. Andelen deltakere med en bedring (reduksjon) i WI-NRS på minst 4 poeng fra studiestart til uke 36, for den sammenslåtte ITT populasjonen. Behandling med dupilumab og placebo ble avsluttet ved uke 24.

IGA-PNS

Sekundærendepunktet i PRIME-studiene var andel pasienter med en IGA-PNS skår på 0 eller 1 ved uke 24. Andelen pasienter med en IGA-PNS skår på 0 eller 1 ved uke 24, var høyere i dupilumab-armen sammenlignet med BSC-armen i PRIME studiene (46,4 % vs. 17,1 %; $p < 0,0001$) (8).

DLQI

I samsvar med den observerte reduksjonen i alvorlighetsgraden av kløe og PN-lesjoner ble det observert en signifikant forbedring i DLQI ved uke 24. Gjennomsnittlig DLQI ved baseline var 17,5 i PRIME-studiene (8). Endring i gjennomsnittlig DLQI fra studiestart til uke 24 var -12,6 i dupilumab-armen og -6,3 i BSC-armen i PRIME-studiene (nominell $p < 0,0001$). En DLQI-skår mellom 11-20 indikerer en betydelig innvirkning på pasientens livskvalitet. Pasientenes livskvalitet i PRIME-studiene var dermed betydelig påvirket ved studiestart.

Bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 poeng og en IGA-PNS bedring (reduksjon) på ≥ 1 poeng fra baseline til uke 24 (scenario analyse)

Andelen deltakere med både en bedring (reduksjon) i WI-NRS med minst 4 poeng og en IGA-PNS bedring (reduksjon) på ≥ 1 poeng fra baseline til uke 24, var høyere i dupilumab-armen sammenlignet med BSC-armen i PRIME-studiene (55,6 % vs. 14,6 %) (8). En IGA-PNS skår på 0 eller 1 oppnås ved at det ikke er noen eller bare noen få gjenværende noduler/lesjoner, og Sanofi mener det er vanskelig å måle en slik forbedring på 24 uker siden det tar tid før kløen forsvinner og deretter enda lenger tid før nodulene blir borte. Derfor

mener Sanofi en IGA-PNS bedring (reduksjon) på ≥ 1 poeng bedre viser en meningsfull respons ved uke 24. Se videre i dette delkapittelet under «innsendt helseøkonomisk modell» hvordan disse endepunktene kombinert inngår i effektmodelleringen.

Endepunktene WI-NRS, IGA-PNS og DLQI

Andelen deltakere som oppnådde en forbedring i WI-NRS på ≥ 4 poeng, en forbedring i DLQI på ≥ 9 poeng og en IGA-PNS på 0 eller 1 ved uke 24 var 5,7 % i BSC-armen og 31,4 % i dupilumab-armen (kilde: Sanofi). Andelen deltakere som oppnådde en forbedring i WI-NRS på ≥ 4 poeng og en IGA-PNS på 0 eller 1 var noe høyere, 8,9 % i BSC-armen og 35,4 % i dupilumab-armen. Når endepunktet IGA-PNS på 0 eller 1 erstattes med en DLQI forbedring på ≥ 9 poeng, ser vi en økning i responsandelen til 11,4 % i placeboarmen og 48,4 % i dupilumab-armen. Dette gir mening, da det tar tid å redusere antallet noduler, mens det forventes en raskere bedring i livskvaliteten som følge av reduksjonen i kløe.

Redningsbehandling

I PRIME-studien var det mulig å bruke redningsmedisin for å kontrollere uutholdelige PN-symptomer. Redningsbehandling besto av høypotente eller superpotente TCS og TCI (8). Andelen pasienter som brukte redningsmedisin var lavere i dupilumab-armen sammenlignet med BSC-armen (7,2 % vs. 21,7 %) ved uke 24 (8). Andeler som mottok redningsbehandling, ble brukt sammen med primærendepunktet (WI-NRS) for å definere om pasienten hadde respons av dupilumab eller BSC. Pasienter som hadde mottatt redningsmedisin ble ikke ansett som respondere, selv om de hadde en bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 poeng. Det var ca. 4,5 % i begge armer som oppnådde en bedring (reduksjon i WI-NRS på ≥ 4 poeng) og som mottok redningsmedisin. Se videre i dette delkapittelet under «innsendt helseøkonomisk modell» hvordan det inngår i effektmodelleringen.

Innsendt helseøkonomisk modell

For å modellere effekt av dupilumab har Sanofi levert en modell som er en kombinasjon av et beslutningstre, der effektdata fra PRIME og PRIME2 inngår, og en Markov-modell der langtidseffekt er modellert med data fra AD-OLE og CHRONOS.

Pasienter som er definert med respons av behandling, eller uten respons

Andel pasienter som ble definert med respons i modellen kunne bli definert av primærendepunktet, reduksjon i WI-NRS på minst 4 poeng, med eller uten en reduksjon i IGA-PNS på ≥ 1 . Det ble brukt to ulike statistiske analysemetoder for å definere respons. Tabell 12 viser responsdata i modellen avhengig av responskriteriet og den anvendte statistiske metoden.

Tabell 12. Responsdata i modellen avhengig av responskriteriet og den anvendte statistiske metoden (Kilde: Sanofi)

Responskriterier	Dupilumab (%)	BSC (%)	Forklaring
WI-NRS forbedring på ≥ 4 poeng			
Analysemetode: Primary	58,8	19,0	WOCF + MI: Worst observation carried forward with multiple imputation. Pasienter som mottok redningsmedisin, ble sensurert og kategorisert som uten respons.
Analysemetode: As-observed	63,4	23,4	As-observed + MI: As observed with multiple imputation. Pasienter som mottok redningsmedisin og som møtte det definerte kriteriet for respons (i henhold til WI-NRS) ble kategorisk som respondere.
WI-NRS forbedring på ≥ 4 poeng og IGA-PNS ≥ 1			
Analysemetode: Primary	55,6	14,6	WOCF + MI: Se forklaring over
Analysemetode: As-observed	58,8	18,8	As-observed + MI: Se forklaring over

I Sanofi sin grunnanalyse er det lagt til grunn responskriteriet WI-NRS forbedring på ≥ 4 poeng og «WOCF + MI». Andelen som ble definert som respondere var 58,8 % i dupilumab-armen og 19 % i BSC-armen.

Framskrivning av effekt (Waning)

Etter år 1 er det modellert avtagende effekt over tid i dupilumab-armen og BSC-armen basert på data fra AD-OLE og CHRONOS.

Når pasientene i dupilumab-armen mister respons, beveger de seg fra aktiv behandling og seponerer den pågående dupilumab behandlingen og fortsetter med BSC resten av tiden. Avtagende (waning) respons kommer i tillegg til andre grunner til behandlingsstopp, som bivirkninger, ønske om å avslutte behandling eller bakgrunnsdødelighet. Behandlingsvarigheten for dupilumab er den samme som andelen respondere på dupilumab over tid.

En avtagende (waning) respons for de som er definert som respondere og står på dupilumab behandling etter år 1 er modellert med andelene vist i tabellen under. Dataene er hentet fra AD-OLE studien.

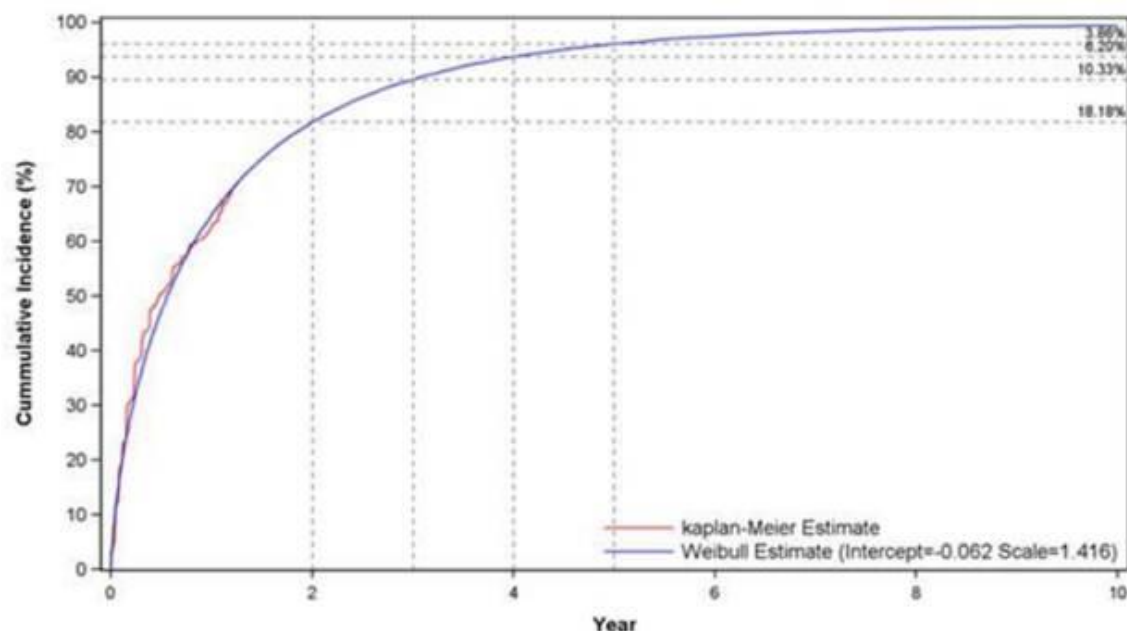
Tabell 13. Sannsynlighet for en vedvarende effekt i dupilumab-armen i modellen (Kilde: AD-OLE, Sanofi)

Dupilumab + BSC	
Year	AD OLE study
Year 2	91.4%
Year 3	97.2%
Year 4	90.9%
Years 5+	Not available, assumed to be 90.9%
Source	Analysis of long-term efficacy maintenance alongside the OLE study for dupilumab in AD.

AD = atopic dermatitis; BSC = best supportive care; OLE = open-label extension.

For de pasientene som mottar BSC, og har hatt respons av behandlingen, er det modellert avtagende (waning) respons og at livskvaliteten over tid går tilbake til livskvaliteten ved baseline. Alle fortsetter med BSC uavhengig av respons.

En avtagende (waning) respons for de som er definert som respondere og som mottar BSC etter år 1 er modellert med andelene vist i Figur 6 og Tabell 14 under. Den avtagende (waning) effekten ble modellert basert på data fra CHRONOS om tid til første akutte symptomlindrende behandling (lysterapi, TSC, e.l.). Kaplan-Meier data med Weibull parametrisering ble valgt. Kurven ble brukt til å modellere avtagende (waning) respons over tid, for de som står på BSC og er definert som respondere.



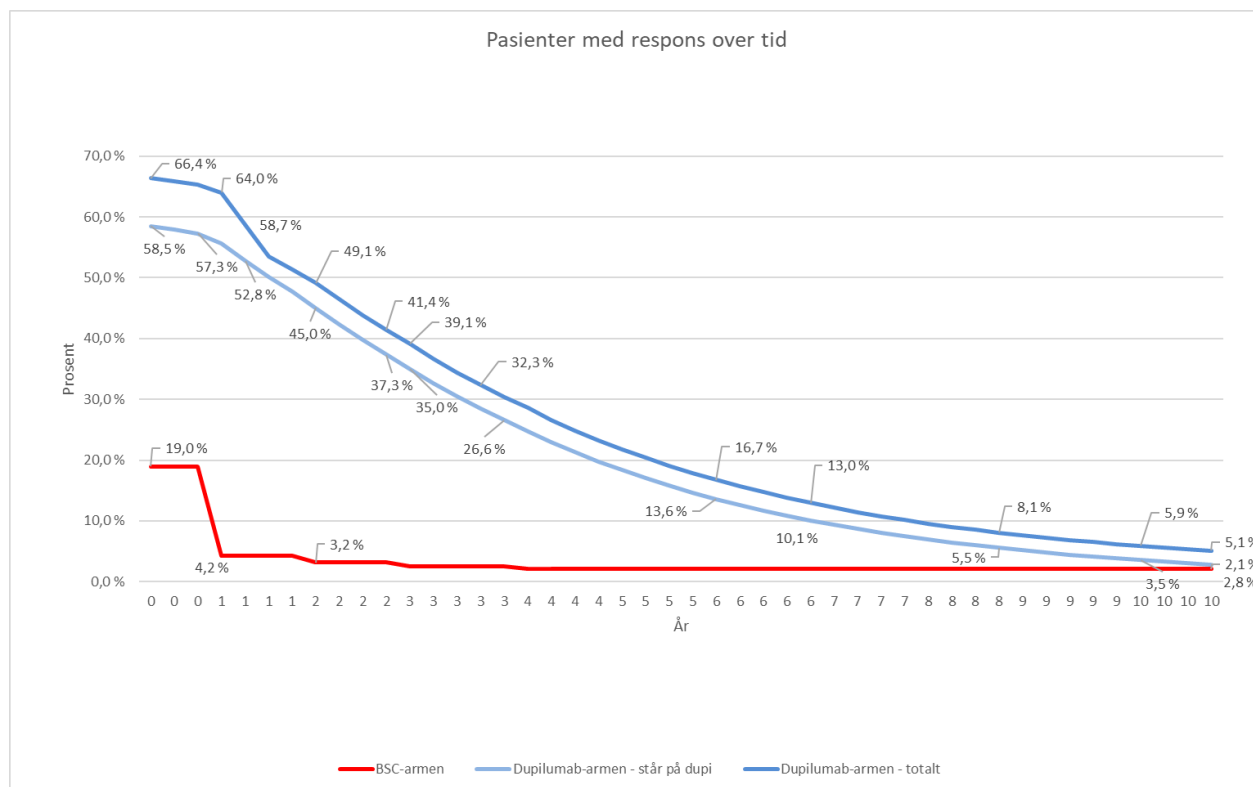
Figur 6: Tid til første redningsmedisin eller studiefravall fra CHRONOS med Weibull-tilpasning for BSC (kilde: Sanofi)

Tabell 14. Sannsynlighet for vedvarende effekt over tid for de som mottar BSC (Kilde: Sanofi)

Year	BSC
Year 2	18.2%
Year 3	10.3%
Year 4	6.2%
Years 5+	3.9%

Pasienter med respons over tid:

I den helseøkonomiske modellen er andelen med respons over tid i dupilumab-armen og BSC-armen modellert som vist i Figur 7. Andelen med respons i BSC-armen starter i år 0 med respons lik effektdataene fra PRIME-studiene (19 %), og vises med den røde linjen i grafen. Andelen med respons i dupilumab-armen er andelen med respons av dupilumab lik effektdataene fra PRIME-studiene (58,5 % i år 0), og vises med den lyseblå linjen i grafen. Disse andelene respondere over tid inngår i modellering av livskvalitet (se kapittel 3.6.3). For beregning av oppfølgingskostnader i dupilumab-armen har Sanofi i tillegg antatt at en andel av pasientene som ikke responderer på dupilumab (41,5 %), vil respondere på etterfølgende behandling med BSC. Denne andelen er antatt å være lik andel respondere i BSC-armen i studien (19 %). Andel respondere i dupilumab-armen blir dermed totalt $58,5 \% + 7,9 \% (19 \% \text{ av } 41,5 \%) = 66,4 \%$ (mørkeblå linje). Dette får betydning i modellen fordi oppfølgingskostnadene er lavere for respondere enn ikke-respondere, se kapittel 3.7.4.



Figur 7: Andelen respondere over tid i dupilumab- og BSC-armen (kilde: Sanofi)

3.6.1.1.1 DMPs vurdering

Det var uklart for DMP hva som var Sanofi sin grunnanalyse siden den skriftlige dokumentasjonen og det som lå inne i modellen ikke samsvarte. Etter gjentatte forsøk på å få en oppdatert modell med riktig grunnanalyse har DMP gjort endringer i modellen basert på den skriftlige forklaringen av grunnanalysen.

WI-NRS, IGA-PNS og DLQI

EMA har vurdert det som rimelig å benytte WI-NRS som primærendepunktet i PRIME-studiene, da hovedsymptomet ved PN er alvorlig kløe (8). I tillegg er det kløe som driver den kroniske «kløe-kløre» syklusen, som fører til PN-lesjonene, og som har en betydelig innvirkning på pasientenes livskvalitet. Det at pasienter som får redningsmedisin ikke er definert som respondere i PRIME-studiene, selv om de har oppnådd en bedring (reduksjon) i WI-NRS på ≥ 4 poeng, mener DMP er en akseptabel tilnærming. DMP vet ikke om de pasientene som har fått redningsmedisin i studien tidligere har fått høypotent eller superpotent TSC/TSI og om de dermed får effekt av redningsmedisinen eller dupilumab. De medisinske fagekspertene påpeker at studier ofte har svært strenge kriterier for bruk av redningsmedisin og at man i klinisk praksis vil utvise skjønn. Hvis det er svært lite/sporadisk bruk av redningsmedisin vil man anta at bedring av WI-NRS på ≥ 4 poeng tilsier at pasienten har respons av dupilumab. Dette kan gjelde pasienter som tidligere har brukt høypotente eller superpotent TCS/TSI før oppstart av dupilumab, men ikke fått tilstrekkelig effekt, og som dermed er indisert for dupilumab. Pasientene som har fått redningsmedisin, med oppnådd WI-NRS på ≥ 4 poeng, gjelder ca. 4,5 % i hver behandlingsarm, og det har lite å si for IKER om disse pasientene utelates fra responsdefinisjonen. I studiene CHRONOS og AD-OLE som ble brukt i vurderingen av AD ble det målt andel pasienter med bedring (reduksjon) i «peak pruritus» NRS på ≥ 4 poeng fra baseline. Ifølge de

medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med er kløe-skalaen som er benyttet i AD-studiene overførbart til PN.

De medisinske fagekspertene forteller at WI-NRS ikke er et skåringsystem de benytter i dag, men at det likevel er et godt måleinstrument for å få et øyeblikksbilde av alvorlighetsgraden av PN, spesielt hvis det måles over flere dager slik det er gjort i PRIME-studiene. Ifølge de medisinske fagekspertene gir IGA-PNS et objektivt bilde av alvorlighetsgraden av PN, og er også et velegnet skåringsverktøy. Heller ikke IGA-PNS benyttes i klinisk praksis. I klinisk praksis vurderes alvorlighetsgraden av PN gjennom en klinisk vurdering av sykdommens utbredelse, i tillegg til bruk av DLQI, som er et måleverktøy som brukes for flere hudlidelser. I PRIME-studiene var et av endepunktene en reduksjon på minst 9 poeng i DLQI fra studiestart til uke 24. Ifølge de medisinske fagekspertene vil en vurdering av respons på behandlingen inkludere DLQI og en klinisk vurdering av utbredelsen, inkludert antallet noduler og kloremerker, som en del av en totalvurdering. I klinisk praksis ønskes det en forbedring på DLQI på ≥ 4 poeng, men dette alene er ikke tilstrekkelig for å vurdere behandlingsresponsen. I klinisk praksis vil man ikke være like streng ved vurdering av respons som i PRIME-studiene, se vurdering i kapittel 3.4.2. En vurdering av respons kan dessuten forekomme på et tidligere tidspunkt enn ved uke 24. Sammenstilling av endepunktene WI-NRS, IGA-PNS og DLQI indikerer en sammenheng mellom dem. Responsandelene er høyere for WI-NRS og DLQI sammenlignet med WI-NRS og IGA-PNS. Dette gir mening, da det tar tid å redusere antallet noduler, mens det forventes en raskere bedring i kløen og dermed livskvaliteten.

DMP vurderer at selv om WI-NRS er et subjektivt måleverktøy, er WI-NRS som endepunkt for å måle effekten av dupilumab egnet for å belyse bedring av PN. En bedring i IGA-PNS kan være relevant å se i sammenheng med WI-NRS.

DMPs konklusjon om valg av utfallsmål

DMP godtar at primærendepunktet, reduksjon i WI-NRS benyttes som definisjon på respons/ikke respons i den innsendte modellen.

Framskrivning av effekt (Waning)

Det foreligger ingen langtidsdata for bruk av dupilumab ved PN som kan brukes for å si noe om effekt over tid. Sanofi har informert om to pågående observasjonsstudier av dupilumab ved PN hvor det er ventet data fra interimanalyser i 2024/2025. DMP har ikke vurdert om dette er data som kan være egnet til å si noe om langtidseffekten av dupilumab ved PN. Innenfor studieperioden på 24 uker har endring i punktestimatene for effekt lite å si for IKER, men framskrivning av effekt har mye å si for resultatene. De medisinske fagekspertene har begrenset erfaring med bruk av dupilumab ved PN. De påpeker at pasienter som hittil har blitt behandlet med dupilumab ved PN, har opplevd langvarig effekt av behandlingen både klinisk og for livskvalitet. Ifølge de medisinske fagekspertene er det ingen grunn til å tro at BSC som PN pasienter står på følges opp bedre eller dårligere enn det som ble observert for pasienter med AD. De mener at langtidsdata for AD er relevant å benytte for PN, siden disse sykdommene er såpass sammenlignbare. Etersom AD og PN har mange likhetstrekk, inkludert omfanget av kløen, som er hovedsymptomet for begge sykdommene, godtar DMP at langtidsdata for AD med hensyn til responsvarighet, benyttes ved modellering av langtidseffekt i den helseøkonomiske analysen.

I den helseøkonomiske modellen er det lagt inn avtagende effekt for dupilumab basert på AD-OLE data. DMP har bedt om en bedre beskrivelse av hvordan Sanofi har brukt AD-OLE dataen til å komme frem til avtagende effekt. Sanofi henviser til at de har fått dataene validert av klinikere. DMP mener at AD-OLE

dataene ikke egner seg til direkte bruk i den helseøkonomiske modellen, på grunn av flere svakheter ved studien. I studien ble det brukt en høyere dosering av dupilumab (administrering hver uke i stedet for annen hver uke) enn det som er oppgitt i den godkjente preparatomtalen og som er aktuelt å bruke i norsk klinisk praksis ved både AD og PN. I tillegg var det en enarmet studie som ikke kontrollerte for effekt av BSC. DMP mener avtagende effekt for dupilumab basert på data fra CHRONOS, slik det ble gjort i metodevurderingen av AD (2), blir mer riktig å legge til grunn. CHRONOS var en placebokontrollert studie, hvor en fjerdedel av pasientene i intervensjonsarmen mottok behandling med dupilumab annenhver uke (n=106), dvs. anbefalt dosering ved PN. DMP anser det også som en fordel å benytte samme kilde for framskrivning av effekt i begge behandlingsarmer.

I den forrige metodevurderingen av AD leverte Sanofi avtagende effekt for dupilumab og BSC basert på CHRONOS studien, med Weibull framskrivning. DMP endret framskrivning til loglogistisk for begge armer. DMP legger til grunn samme avtagende effekt som ble brukt av DMP i metodevurderingen av AD. Se tabell under.

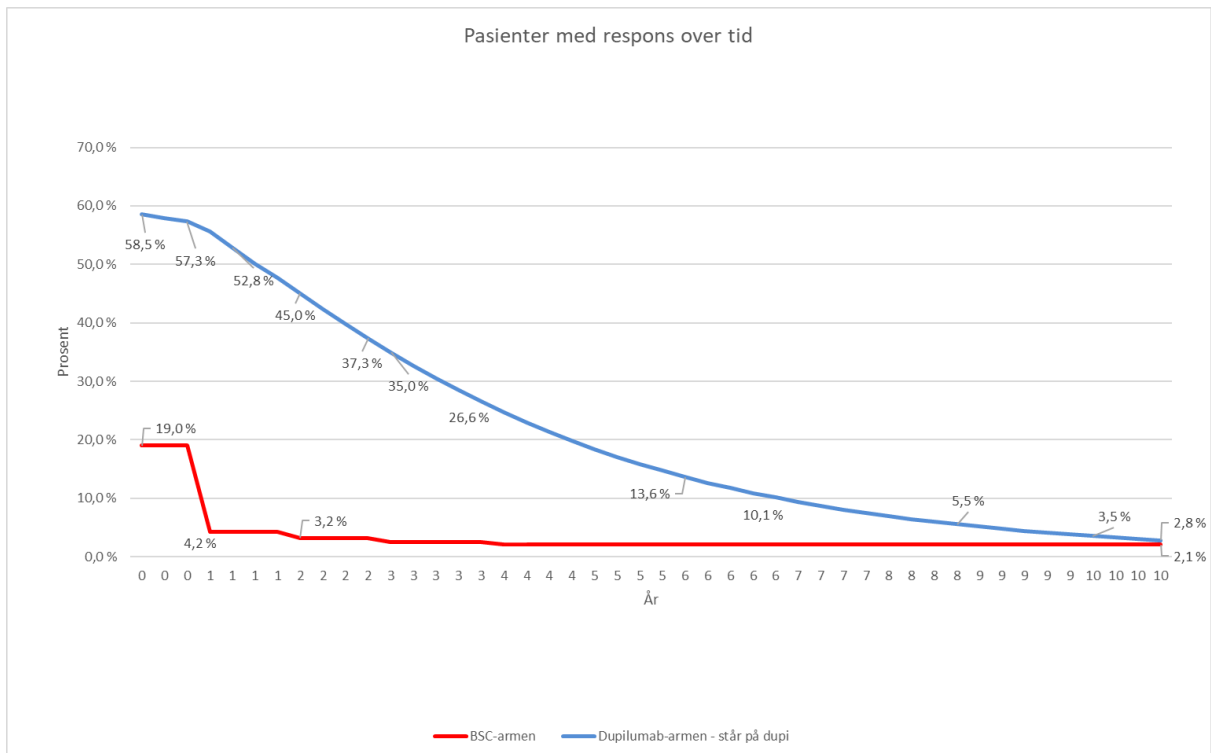
Tabell 15. Sannsynlighet for vedvarende effekt over tid i dupilumab- og BSC-armen, i DMPs hovedanalyse

ÅR	Dupilumab	BSC
År 2	84 %	22,4 %
År 3	80 %	16,7 %
År 4	78 %	13,4 %
År 5+	76 %	11,2 %

Pasienter med respons over tid

Det er i dupilumab-armen definert at de pasientene som har effekt av dupilumab er definert som respondere. For beregning av oppfølgingskostnader i dupilumab-armen er det i tillegg lagt til at en andel av pasientene som ikke responderer på dupilumab i kombinasjon med BSC, vil respondere på etterfølgende behandling med BSC alene. DMP mener at det er urimelig å anta at pasienter som ikke responderer på dupilumab i kombinasjon med BSC, vil respondere på etterfølgende behandling med BSC alene. De pasientene som ikke lenger står på dupilumab i dupilumab-armen anses som uten respons, siden de har avsluttet dupilumab behandlingen når de ikke fikk tilfredsstillende respons gitt WI-NRS skåringssystemet.

DMP endrer andelene som er definert som respondere i dupilumab-armen til å bare gjelde de pasientene som fortsatt står på dupilumab, og framskrivning av effekt (waning) slik det er beskrevet over, se Figur 8.



Figur 8: Andelen respondere over tid i dupilumab- og BSC-armen, i DMPs hovedanalyse

En endring av framskriving av effekt (waning), og hvilke pasienter som er definert med respons over tid øker IKER med ca. 160 000 NOK til 595 000 NOK.

DMPs konklusjon om framskriving av effekt

- DMP endrer framskriving av effekt for de som oppnår respons på dupilumab. Endrer fra AD-OLE til CHRONOS studien slik det er gjort i metodevurderingen av dupilumab ved AD (2).
- DMP endrer framskriving av effekt for de som står på BSC til loglogistisk tilpasning.
- DMP legger til grunn at pasienter som ikke responderer på dupilumab i kombinasjon med BSC heller ikke vil respondere på etterfølgende behandling med BSC alene.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dupilumab er studert i flere kliniske studier og sikkerhetsaspektet er godt kjent. Ingen nye sikkerhetsutfordringer ble oppdaget i PRIME og PRIME2-studiene (8). Det var rundt to av tre pasienter i dupilumab-armen som opplevde uønskede hendelser (64 %) og noen færre i placeboarmen (57 %). De vanligste uønskede hendelsene var infeksjoner (24 % i begge armer), hud- og vevssykdommer (16 % i intervensjons-armen og 15 % i komparator-armen) og forstyrrelser i nervesystemet (13 % vs. 10 %).

Alvorlige uønskede hendelser ble observert hos 5 % i dupilumab-armen og 8 % i BSC-armen (8). Ingen av de alvorlige bivirkningene observert i dupilumab-armen ble ansett som relatert til behandlingen. Uønskede hendelser som førte til behandlingsstopp ble kun observert i BSC-armen (2,5 %).

De medisinske fagekspertene anser dupilumab som et trygt legemiddel, selv om langtidsdata er begrenset, og det foretrekkes fremfor annen systemisk behandling på grunn av bivirkningsprofilen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra PRIME og PRIME2. For å beregne andeler som har opplevd uønskede hendelser er det lagt inn hvor mange pasienter som har opplevd bivirkningen og delt på antall pasienter hvor det er samlet inn bivirkningsdata. Tallene i Tabell 16 er prosent som opplever de ulike bivirkningene. Disse dataen avviker noe fra det som står i EPAR. Uønskede hendelser er modellert på samme måte som ved AD (2), det vil si i hver syklus.

Tabell 16. Uønskede hendelser som er inkludert i modellen (Kilde: HØ-modell, Sanofi)

	Dupilumab
Allergic conjunctivitis	4,04 %
Injection site reaction	6,06 %
Skin infection	1,01 %
Oral herpes	2,02 %
Infectious conjunctivitis	3,03 %

	BSC
Allergic conjunctivitis	1,11 %
Injection site reaction	0,00 %
Skin infection	0,00 %
Oral herpes	0,00 %
Infectious conjunctivitis	1,11 %

Uønskede hendelser er inkludert for å reflektere økte kostnader for pasientene som følge av bivirkningene, se kapittel 3.7.3. Det er antatt at nyttetap ved uønskede hendelser ivaretas i nyttevektene, og det er ikke modellert noe ekstra nyttetap som følge av bivirkningene som er listet opp over.

DMPs vurdering

EMA har gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse vurdert at sikkerhetsprofilen til dupilumab er akseptabel sett opp mot forventet nytte. For metodevurderingen er det 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, som er mest relevant.

DMP mener det er relevante bivirkninger som er inkludert i analysen.

DMP har undersøkt andre fordelinger av bivirkninger i modellen, men det påvirker analysen i liten grad.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP godtar modellering av uønskede hendelser.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Nyttevektene Sanofi har benyttet i sin analyse er konvertert fra pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) innsamlet i PRIME- og PRIME2-studien.

En oversikt over hvordan nyttevektene er samlet inn, samt andre parametere som har betydning for modellering av livskvalitet:

- Spørreskjema EQ-5D-5L for ITT populasjonen (N=311) ved baseline, uke 12 og uke 24
- Mapping fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout (13) og Hernandez (14), verdsatt med britiske tariffer
- Aldersjustering
- Framskrivning av effekt (Waning)
- Bivirkninger

Innsamling av pasientrapportert helse relatert livskvalitet

I PRIME- og PRIME2-studien ble data for pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) samlet inn hos ITT-populasjonen (N=311) med EQ-5D-5L spørreskjema. Livskvaliteten ble målt ved baseline, uke 12 og i uke 24. Det var høy etterlevelse av svar på EQ-5D-5L spørreskjema for de som mottok behandling, med 99,4 % ved baseline til 95,5 % i uke 24. Se oversikt i Tabell 17.

Tabell 17. Antall respondenter som har svart på EQ-5D-5L spørreskjema (Kilde: Sanofi)

ITT population	All (N=311)
Response rate of EQ-5D-5L single index score (UK Crosswalk tariffs, Van Hout 2012) questionnaire	
Baseline	
Number of patients remaining in the study	311
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population)	309 (99.4)
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population remaining in the study)	309 (99.4)
Week 12	
Number of patients remaining in the study	306
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population)	303 (97.4)
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population remaining in the study)	303 (99.0)
Week 24	
Number of patients remaining in the study	288
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population)	275 (88.4)
Number of completed questionnaires (% in relation to ITT population remaining in the study)	275 (95.5)

Source: Sanofi data on file, 2023. Pool of EFC16459 and EFC16460 studies

Blant pasientene som svarte og ikke svarte på spørreskjemaet i uke 24 var det minimale forskjeller mellom alder, opprinnelsesland og kjønn

Framskrivning av effekt (Waning)

De pasientene som mottar BSC har også bedring i livskvalitet i løpet av studien, men det er usikkert om den effekten vil vedvare over tid når pasienten ikke lenger følges opp i klinisk studie. Det er antatt avtagende livskvalitet for de pasientene som mottar BSC og at livskvaliteten over tid går tilbake til livskvaliteten ved baseline. Se beskrivelse i kapittel 3.6 om framskrivning av effekt og antagelse om avtagende effekt.

Mapping av EQ-5D-5L til EQ-5D-3L

Livskvalitetsdata ble mappet fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al (13) og Hernandez (14). Det er brukt britiske befolkningsbaserte tariffer.

Aldersjustering

Livskvalitetsvektene ble justert for alder ved at det ble lagt til en nedgang i livskvalitet som følge av økt alder. Aldersjusteringen ble estimert basert på britiske data og Ara et al. (15).

Bivirkninger

Sanofi har antatt at reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger blir ivaretatt gjennom nyttevektene som beregnes fra PRIME- og PRIME2-studien og har ikke inkludert nyttetap i modellen.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det mulig å velge livskvalitetsvekter (nyttevekter) estimert ved mixed-modell regresjon (multiple linear regression) eller som gjennomsnittlig endring fra baseline til 24 uker fra studien. I mixed-modell regresjonen inngår alder, kjønn, baseline nyttevekter, baseline DLQI skår, DLQI skår ved oppfølging og WI-NRS skår ved oppfølging. DLQI skår og WI-NRS skår er rapportert i uke 12 og uke 24. Sanofi mener at den beste fremgangsmåten for å beregne nyttevekter er regresjonsligning. Det er mapping med metoden fra van Hout et al (13) som brukes i Sanofi sin grunnanalyse.

Livskvalitet i modellen, respons og ikke-respons

Modellen har flere stadier hvor det er benyttet ulik livskvalitet. Under følger en beskrivelse av livskvaliteten som ligger til grunn i Sanofi sin grunnanalyse, se også Tabell 18.

- Uke 0 - 12:** Livskvalitetsvekter knyttet til behandling i uke 0 til uke 12 i modellen er uavhengig av om det gis dupilumab eller placebo/BSC og er lik livskvaliteten målt ved baseline.
- Uke 12 – 24:** Livskvalitetsvekter knyttet til behandling i uke 12 til uke 24 i modellen er avhengig av om det gis dupilumab eller placebo/BSC.
- Uke 24+:** Livskvalitetsvekter knyttet til behandling og respons etter uke 24. De som har respons og dermed fortsetter med dupilumab har en noe høyere livskvalitet på 0,839 enn de som står på BSC. De som fortsetter med BSC har en livskvalitet på 0,697, men det er antatt at det er avtagende effekt og at livskvaliteten for de fleste over tid går tilbake til livskvaliteten ved baseline etter hvert som effekten avtar.

Tabell 18. Livskvalitet brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen, Van Hout mapping

	Dupilumab-armen	BSC-armen
Uke 0 – 12 (baseline)	0,631	0,631
Uke 12 - 24	0,777	0,703
Uke 24+	Respons, fortsetter med dupilumab: 0,839 Ikke respons, fortsetter med BSC: 0,697	Alle, uavhengig av respons: 0,697

Tabell 19: Livskvalitet som kan velges i den innsendte helseøkonomiske modellen, avhengig av metode for mapping og estimering (kilde: Sanofi)

Method used to derive utilities	Algorithm used	Pooled response				Separate response				Pooled arms ^a		
		Baseline	Week 12		Week 24		Week 24					
			Pooled arms	Dupilumab	BSC	Dupilumab	BSC	Responders		Non-responders		Week 24
			Dupilumab	BSC	Dupilumab	BSC	Dupilumab	BSC	Dupilumab	BSC	Responders	Non-responder
Regression	Van Hout	0,631	0,777	0,703	0,792	0,697	0,839	0,803	0,724	0,669	0,830 ^s	0,687
	Hernandez	0,653	0,786	0,716	0,799	0,711	0,842	0,807	0,737	0,685	0,833	0,702
Absolute Mean	Van Hout	0,631	0,769	0,713	0,776	0,692	0,834	0,816	0,691	0,660	0,829	0,671
	Hernandez	0,653	0,775	0,724	0,789	0,701	0,842	0,786	0,711	0,679	0,828	0,690

BSC = best supportive care;

^a For pooled arms, the utilities were calculated using a weighted average of each arm.

Source: PRIME and PRIME2 clinical trials.

DMPs vurdering

Det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt, PRIME- og PRIME2-studien. Det var en høy andel av pasientene som har svart på EQ-5D-5L skjemaet. Metodikk med mixed-modell regresjon er det samme som ble benyttet i metodevurderingen av AD (2). DMP har vurdert at det er rimelige kovariater som inngår i regresjonsanalysen. En sammenligning av livskvalitet som ble målt for PN i PRIME-studiene og AD fra CHRONOS studien, viser at livskvaliteten er noe høyere for AD pasienter. Det at pasienter med AD har noe høyere livskvalitet enn PN pasienter støttes også av at DLQI var lavere for AD pasientene sammenlignet med PN pasientene. PN kjennetegnes ved svingninger mellom gode og dårlige perioder, noe som vil bety at livskvaliteten over tid vil være svingende og avhenge av om pasienten er i en dårlig eller god periode. Livskvaliteten som er målt ved baseline er målt for pasienter som er alvorlig rammet av PN og vil være lav på grunn av sterk kløe. Det er en svakhet at den helseøkonomiske modellen ikke reflekterer at PN er en fluktuerende sykdom. Hvis det hovedsakelig er pasienter med alvorlig PN som kommer til å bli behandlet med dupilumab kan vi likevel si at modellen gir et godt bilde av de pasientene som vil være aktuell for behandling.

Framskrivning av effekt (Waning)

Det har stor påvirkning på analysen om det antas en avtagende effekt, og at livskvaliteten som følge av dette, over tid går tilbake til livskvaliteten ved baseline for de som mottar BSC. Se kapittel 3.6 for vurdering av dette.

Mapping av EQ-5D-5L til EQ-5D-3L

Metode for mapping fra 5L til 3L er endret fra van Hout et al (13) til mapping med Hernandez (14) i DMPs retningslinjer (16). DMP endrer mapping i modellen til Hernandez. Bruk av britiske tariffer er i henhold til DMPs retningslinjer (16).

Livskvalitet i modellen, respons og ikke-respons

Det er i den helseøkonomiske modellen modellert ulik livskvalitet mellom uke 12 og uke 24 i de to behandlingsarmene. Ved uke 12 er studiene fortsatt blindet og pasientene vet ikke om de får behandling med dupilumab eller med placebo når de besvarer spørreskjema om livskvalitet. Dette reduserer risikoen for skjevhet i livskvalitetsdataene. En forskjell i livskvalitet mellom de to behandlingsarmene kan forklares ved at det er en forskjell i effekt i uke 12 og det gjenspeiles i en relativt bedre livskvalitet for dupilumab-armen, se kapittel 3.6.1. En tilnærming med behandlingsspesifikk livskvalitet mellom uke 12 og uke 24 er

derfor noe DMP kan akseptere. Etter uke 24 mener DMP at en riktig tilnærming er å bruke samlede data for livskvalitet for de pasientene som har respons av behandling og de som ikke har respons, både i dupilumab-armen og BSC-armen. Det er ikke argumentert for at pasienter som har respons i dupilumab-armen eller i BSC-armen har ulik livskvalitet.

DMP endrer livskvaliteten som modelleres i uke 24+, med samlede data for begge armer avhengig av respons eller ikke respons, se livskvalitet fra Tabell 19 under Hernandez. I den helseøkonomiske modellen er det i BSC-armen modellert bare én livskvalitet for uke 24+, og det er ikke mulig å implementere separate nyttevekter for respons og ikke respons. Derfor legger DMP som en pragmatisk tilnærming inn en vektet livskvalitet i BSC-armen basert på andeler som har respons i BSC-armen. Se Tabell 20 under. Avtagende respons blir tatt hensyn til ved at andel som opprettholder responsen og bedre livskvalitet i BSC-armen er multiplisert med «Uke 24+» livskvalitet i BSC-armen. Den resterende andelen som ikke opprettholder responsen i BSC-armen har baseline livskvalitet. Endring til Hernandez mapping og livskvalitet i uke 24+ basert på respons og ikke-respons i BSC-armen endrer IKER med ca. 100 000 NOK, til 533 000 NOK.

Tabell 20. Nyttvekter brukt i den helseøkonomiske modellen, Hernandez mapping, i DMPs hovedanalyse

	Dupilumab-armen	BSC-armen
Uke 0 – 12 (baseline)	0,653	0,653
Uke 12 - 24	0,786	0,716
Uke 24+	Respons, fortsetter med dupilumab: 0,833 Ikke respons, fortsetter med BSC: 0,702	Alle, uavhengig av respons: År 1: 0,727* År 2: 0,670 År 3: 0,665 År 4: 0,663 År 5+: 0,661

* $0,833 \cdot 19\% + 0,702 \cdot 81\%$

Aldersjustering

Aldersjustering i den helseøkonomiske modellen ble oppdatert av Sanofi slik at den er i tråd med de oppdaterte tallene fra Stavem et al. beskrevet i DMPs retningslinjer (16, 17). Sanofi sin grunnanalyse ble oppdatert med riktig aldersjustering.

Bivirkninger

Behandlingsrelaterte bivirkninger som ble observert i PRIME- og PRIME2-studien er ikke alvorlige. En antagelse om at bivirkningene fanges opp i livskvaliteten målt i studien er en akseptabel tilnærming.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Sanofi, men endrer følgende:

- Hernandez mapping
- Ikke behandlingsspesifikk livskvalitet etter uke 24, basert på respons og ikke-respons

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

Kostnader som er brukt i den helseøkonomiske modellen er listet opp under:

- Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator
- Administrasjonskostnader for legemidler
- Kostnader ved behandling av bivirkninger
- Oppfølgingskostnader
- Kostnader ved død

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Kostnaden for dupilumab per år er basert på kostnaden per pakke/enhet og dosering fra PRIME- og PRIME2-studien. Legemiddelprisene i Sanofi sin innsendte grunnanalyse var ikke basert på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå. Tabellen under oppsummerer kostnadene for legemidlene som inngår i analysen for dupilumab slik DMP har oppdatert.

Tabell 21. Legemiddelkostnader for intervensjon per administrering i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: HØ-modell, DMP)

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Kostnad pr. administrering (NOK)
Dupilumab	2 stk Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte	300	12 656 (2 stk)	100 %	6 328

Første behandling av dupilumab er dobbel dose, 600 mg, og kostnaden er 12 656 NOK for to injeksjoner. Etter det er kostnaden for dupilumab per injeksjon (300 mg) 6 328 NOK, som skjer annen hver uke. Under vises en oversikt over kostnaden for dupilumab i den første syklusen (12 uker per syklus), og de etterfølgende syklusene og per år. Behandlingslengden med dupilumab er den samme som antagelsen om respons over tid av dupilumab.

Tabell 22. Legemiddelkostnader for intervensjon, per syklus. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: HØ-modell, DMP)

	Kostnad per administrering, dupilumab 300 mg	Antall administreringer, dupilumab 300 mg	Kostnad per syklus
Kostnad første syklus	6 328	7	44 295
Kostnad etterfølgende sykluser	6 328	6	37 967

Tabell 23. Legemiddelkostnader for intervensjon, per år. Priser med maksimal AUP uten mva. (Kilde: HØ-modell, DMP)

	Antall sykluser per år	Beregning	Totalkostnad
Kostnad år 1	4,33	44 295+37 967*3,33	170 852
Kostnad år 2+	4,33	37 967*4,33	164 524

BSC i form av ulike fuktighetskremer gis likt både i dupilumab-armen og BSC-armen, og BSC som gis er delt inn i TCS (Topikale kortikosteroider) og TCI (Topikale kalsinevrinhemmere). Det er i PRIME og PRIME2 ikke registrert forbruk av fuktighetskremer og Sanofi har derfor gjort noen antagelser. Legemiddelprisene i Sanofi sin innsendte grunnanalyse var ikke basert på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.) eller trinnpris, slik gjeldende retningslinjer krever. DMP har ikke oppdatert pakningspriser, se begrunnelse lenger ned. Kostnader og behandling er listet opp i tabellene under.

Tabell 24. Gjennomsnittskostnader for TCS (Kilde: Sanofi)

	Pack size (g)	Acq. cost per pack, NOK	Acq. cost of a 100g pack, NOK
Mild TCS			
Hydrocortisone 0.1%, cream	100	104,03	104,025
Hydrocortisone 1%, cream	100	112,50	112,500
Moderate TCS			
Elocon - 0,1%, cream	30	56,55	188,500
Elocon - 0,1%, cream	100	108,00	108,000
Elocon - 0,1%, ointment	30	60,90	203,000
Elocon - 0,1%, ointment	100	100,05	100,050
Flutivate - 0,005%, ointment	100	132,90	132,900
Ovixan - 0,1%, cream	30	56,55	188,500
Ovixan - 0,1%, cream	100	108,00	108,000
Average Acq. Costs of a 100g pack of TCS			138,386

Acq = acquisition; TCS = topical corticosteroids.

Source: SLV legemiddelsok.no, 2023.

Tabell 25. Gjennomsnittskostnader for TCI (Kilde: Sanofi)

	Pack size, g	Acq. cost per pack, NOK	Acq. cost of a 100g pack, NOK
Tacrolimus 0.03%, ointment	30	209,33	697,750
Tacrolimus 0.1%, ointment	60	308,78	514,625
Average Acq. Costs of a 100g pack of TCI			606,188

Acq = acquisition; TCI = topical calcineurin inhibitors.

Source: SLV legemiddelsok.no, 2023.

Tabell 26. Antagelser for bruk av TCS og TCI (Kilde: Sanofi)

	Treatment frequency	Assumption
TCS	100g every 2 weeks	<p>It is assumed that for long-term use, topical corticosteroids are used in a variety of skin conditions, applied thinly once a day. According to the BNF, for a once daily application, the following quantities of topical corticosteroids will last for 2 weeks of treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ application to the arms, 30g to 60g ▪ application to the legs, 100g ▪ application to the trunk, 100g <p>In the PRIME and PRIME2 clinical trials, inclusion criterion number 3 required at least 20 PN lesions in total on both legs, and/or both arms and/or trunk, at screening and at day 1. Therefore, we assume that patients use 100g of topical glucocorticoid preparation every 2 weeks.</p>
TCI	100g every 6 weeks	<p>The following is assumed:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ long-term use of topical medications ▪ tacrolimus doses for atopic eczema are also valid for PN ▪ a 100g pack of topical tacrolimus delivers the same number of applications as a 100g pack of TCI <p>BNF has tacrolimus doses for 1 long-term indication (prevention of flares in patients with moderate to severe atopic eczema): apply twice weekly, 0.1% ointment to be applied thinly, with an interval of 2-3 days between applications). According to this dosing information, application of tacrolimus is thus approximately 1/3 less frequent than what is assumed for TCS in this model. Therefore, instead of needing 2 weeks to use up 100g of TCS, patients on TCI is assumed to need 6 weeks.</p>

TCI = topical calcineurin inhibitors; TCS = topical corticosteroids; BNF: British National Formulary

Det er antatt at det brukes til sammen 100g annen hver uke med TCS (Topikale kortikosteroider) og 100g hver sjetten uke med TCI (Topikale kalsinevrinheimmere) i begge armer. Behandlingskostnaden for de ulike kremene og salvene blir i gjennomsnitt:

- 138,5 NOK, TCS annenhver uke
- 606 NOK, TCI hver sjetten uke
- 2 043 NOK per syklus (138,5*6+606*2)
- 8 852 NOK per år.

DMPs vurdering

Sanofi hadde lagt inn feil maks AUP uten mva. for dupilumab på grunn av en regnefeil ved fratrek av mva. Oppdatering av kostnad for dupilumab øker IKER, til ca. 490 000 NOK. Det finnes konfidensielle, fremforhandlede priser for dupilumab som er lavere enn de som er presentert i dette delkapittelet.

Det var også lagt inn feil maks AUP uten mva. for BSC. Ved oppdatering av pakningspriser ville kostnaden bli ca. 5 % høyere, 2 152 NOK per syklus og 9 326 NOK per år. En endring i prisene påvirker ikke IKER siden pasientene i begge armer mottar samme BSC, uavhengig av respons, og DMP endrer derfor ikke prisene.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Sanofi, men har korrigert prisen for dupilumab til maks AUP uten mva.

3.7.2 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Dupilumab administreres av pasienten, etter at de har fått opplæring av en sykepleier. Det er inkludert i modellen at en sykepleier skal bruke én time på opplæring, 585 NOK hentet fra enhetskostnadene til DMP (18).

DMPs vurdering

Kostnaden for opplæring av administrering av dupilumab godtas av DMP.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som Sanofi

3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Kostnadene ved behandling av uønskede hendelser skal reflektere konsultasjoner som er nødvendig for å følge opp behandlingen av bivirkningene. Bivirkningene er modellert per syklus. Se oversikt over bivirkningene i tabellen under.

Tabell 27. Kostnader ved behandling av uønskede hendelser (Kilde: Sanofi)

	Proportion experiencing AEs over 24 weeks' clinical trial			Unit cost (NOK)	
	Dupilumab + BSC	BSC	Source	Unit cost (NOK)	Assumption (Source)
Allergic conjunctivitis	4.04%	1.11%	PRIME and PRIME2 clinical trials	822,12	Unit cost of a general practitioner (SLV Enhetskostnadsdatabasen, 2022)
Injection site reaction	6.06%	0%		994,50	Unit cost of a general practitioner (SLV Enhetskostnadsdatabasen, 2022)
Skin infection	1.01%	0%		0	Assumption
Oral herpes	2.02%	0%		822,12	Unit cost of a general practitioner (SLV Enhetskostnadsdatabasen, 2022)

	Proportion experiencing AEs over 24 weeks' clinical trial			Unit cost (NOK)	
	Dupilumab + BSC	BSC	Source	Unit cost (NOK)	Assumption (Source)
Infectious conjunctivitis	3.03%	1.11%		876,81	Unit cost of a general practitioner (SLV Enhetskostnadsdatabasen, 2022)

AE = adverse event, BSC = best supportive care.

Tabell 28. Kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, per år, i de to behandlingsarmene (kilde: Sanofi)

Total kostnad (NOK)	
Dupilumab	296 NOK
BSC	41 NOK

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som Sanofi.

3.7.4 Oppfølgingskostnader**Innsendt dokumentasjon**

I oppfølgingskostnadene inngår det kostnader for konsultasjoner og ulike tester. Behovet for oppfølging og tester er hentet fra klinikere som Sanofi har konsultert, og oppfølging og tester som ble brukt i AD metodevurderingen. Det er inndelt i behov for besøk hos allmennlege, besøk hos legespesialist (hudlege), besøk hos spesialistsykepleier, besøke hudlege på et sykehus, innleggelse på sykehus, blodprøver, samtidig legemiddelbehandling og UV-lysbehandling. Frekvens per år og kostnader per konsultasjon/test er listet opp i Tabell 29 under.

Tabell 29. Frekvens per år for konsultasjoner og tester (Kilde: Sanofi)

Resource	Resource use frequency per year	
	Responder	Non-responders
Primary care visit ^a	1,0	5,0
Dermatologist visit outside hospital (avtalespesialist)	1,0	4,0
Dermatology nurse visit (spesialistsykepleier)	1,0	1,0
Dermatologist visit inside hospital ^b	0,0	2,0
Hospitalisation (days) ^c	0,0	1,2
Full blood count	0,0	3,6
Concomitant medications	0,0	0,3
Phototherapy ^d	0,0	30,0

Source: Sanofi assumptions validated with Norwegian clinical experts and physician case note review on resource use for patients with atopic dermatitis.

^a According to the Norwegian CEM for AD adult in 2019, a lot of patients went to their GP to get treatment for their depression (18 visits a year). 30% of the AD patients had severe depression. We assume the same rates for the PN patients.

^b According to Norwegian clinical experts at one of the biggest hospitals in Norway the number of hospital consultations are higher than the number of hospitalization days. The hospital is only treating a small number of the total PN population, however they treat more of the most severe PN population.

^c One of the biggest hospitals in Norway has treated 50-80 unique PN patients between 2018-2022. These patients have generated 60-100 hospitalization days.

^d According to Norwegian clinical experts do moderate to severe PN patients receive 25-30 phototherapy treatments each year (a little lower than what we included in the Norwegian CEM for adult AD (2019))

For pasienter som responderer på behandlingen er det antatt at de trenger mindre oppfølging hos legen og hudlegen. Det er antatt at pasienter som responderer på behandling ikke vil ha behov for å gå til hudlege på et sykehus eller er innlagt på sykehus. Det er også antatt at ingen pasienter som responderer trenger UV-lysbehandling lenger.

Tabell 30. Kostnader for konsultasjoner, samtidig medisiner og UV-lysbehandling (Kilde: Sanofi)

Resource	Cost, NOK	Source
Primary care visit	822,12	SLV Enhetskostnadsdatabasen, 2022 + KPI-justering.
Dermatologist visit outside hospital (avtalespesialist)	994,50	SLV Enhetskostnadsdatabasen, 2022 + KPI-justering.
Dermatologist nurse visit (spesialistsykepleier)	585,48	SLV Enhetskostnadsdatabasen, 2022 + KPI-justering.
Dermatologist visit inside hospital	1 484,52	ISF-regelverket 2023, Helsedirektoratet (DRG-kode 9090)
Hospitalisation	53 439,84	SLV Enhetskostnadsdatabasen, 2022 + KPI-justering
Full blood count	0,0	Assumed to be low

Resource	Cost, NOK	Source
Concomitant medications	654,71	Yearly average cost of background medication related to severe depression from the CEM developed previously by Sanofi for atopic dermatitis, 2019. The value (573 NOK) is uplifted to 2023 NOK.
Phototherapy	396,00	Takst 255a og 1ad (Normaltariffen 2023)

CEM = cost-effectiveness model

Oppfølgingskostnader for de pasientene som responderer på behandling er i gjennomsnitt ca. 2 400 NOK per år og for de som ikke responderer på behandlingen ca. 88 000 NOK per år.

DMPs vurdering

Det er stor forskjell på hvor mye behandling pasienter har behov for, avhengig av om de responderer på behandling eller ikke. De medisinske fagekspertene mener at de som ikke responderer på behandling vil ha behov for hyppige kontroller og oppfølging, og ofte hyppige innleggelser.

Sanofi har lagt til grunn en kostnad på ca. 53 500 NOK per døgn for de som er innlagt på sykehus, som skal reflektere et intensivdøgn. DMP har bedt om begrunnelse fra Sanofi om hvorfor det er kostnad for et intensivdøgn som ligger til grunn i analysen. Sanofi erkjenner at det kan være mer sannsynlig at det er en generell kostnad for et sykehusdøgn som vil reflektere behandlingen PN pasienter mottar når de er innlagt, men mener at det da vil føre til et større behov for behandling hos allmennlege, uten at det er utdypet noe videre. De medisinske fagekspertene har gitt innspill på at inneliggende pasienter med PN blant annet får intensivt topikal behandling og opplæring i smøring, badebehandling, okklusjonsbehandling (krembehandling med omslag rundt) og våtbandasjer. DMP mener at behandlingen PN pasienter mottar på sykehuset ikke kvalifiserer til å gå under kategorien intensivpatient. DMP endrer kostnaden for et sykehusdøgn til den generelle kostnaden på 19 082 NOK fra enhetskostnadsdatabasen (18). Dette påvirker IKER i svært stor grad, og den øker til ca. 648 000 NOK. De medisinske fagekspertene mener at når en

pasient blir innlagt på sykehus blir de ofte liggende i flere døgn eller uker for å få seriebehandling. De mener derfor at 1,2 dager innlagt på sykehus i gjennomsnitt per pasient per år, som Sanofi har data på fra et sykehus i Norge og brukt i analysen, kan være lavt for de som ikke responderer på behandling. DMP har ingen data på hvor mange dager en pasient er inneliggende, men viser i scenarioanalyse hvordan et høyere antall dager innlagt på sykehus påvirker IKER.

Behandling med UV-lysbehandling er mye brukt for de som ikke responderer på annen behandling. De medisinske fagekspertene mener at antall behandlinger med UV-lysbehandling virker realistisk (30 per pasient per år). Praksisen har vært å tilby pasienter med alvorlig PN UV-lysbehandlingsserier opptil to ganger per år. Dersom pasienten ikke opplever bedring, vil det ikke være hensiktsmessig å gjennomføre en ny runde med UV-lysbehandling. Det er en svakhet at det ikke er modellert en effekt av behandlingen, og dermed vil en forbedring i livskvalitet for de som responderer på UV-behandling ikke bli fanget opp i analysen. Ifølge de medisinske fagekspertene vil slik behandling være effektiv for de fleste, hvor de oppnår bedring og noen ganger remisjon. Imidlertid er effekten som regel kortvarig med risiko for tilbakefall få uker etter endt behandling. I praksis kan gjennomføring av UV-lysbehandling være utfordrende. Pasientene må møte opp på lysbehandlingsenhet tre ganger i uken over mange uker, noe som kan være utfordrende for enkelte (eldre, immobile mfl.). I tillegg er det betydelige geografiske forskjeller i tilgangen på denne typen behandling i Norge.

DMP mener det er usikkert hvor mye oppfølgingsbehov pasienter, som ikke har respons av behandling, vil ha behov for, og velger å godta Sanofi sine antagelser om antall behandlinger. Det er ikke observert hvilke oppfølging pasienter får fra studien, og det er derfor ikke mulig å si noe om effekten pasienter får ved å motta blant annet UV-lysbehandling eller være innlagt på sykehus. Derfor kan effekten av oppfølgingen være underestimert.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med oppfølging

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Sanofi, men endrer følgende:

- Generell kostnad for et sykehusdøgn

3.7.5 Kostnader ved død

Innsendt dokumentasjon

Sanofi antar at pasienter med PN ikke har noen større sannsynlighet for å dø enn den generelle befolkningen. Det er derfor ikke inkludert noen kostnader forbundet med død.

DMPs vurdering

DMP godtar at det ikke er modellert kostnader ved død.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som Sanofi.

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 et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Dupilumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 133 106	1 806 345	326 760
Totale QALYs	12,075	11,321	0,753
Totale leveår	18,94	18,94	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		433 732	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		0	

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:

- Framskrivning av effekt (waning) og pasienter med respons over tid
- Metode for mapping av livskvalitetsdata og ikke behandlingsspesifikke nyttevekter
- Kostnad per pakning for dupilumab
- Kostnad for et sykehusdøgn

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 32. Endrede forutsetninger i DMPs hovedanalyse og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmas grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Sanofi sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
	IKER grunnanalyse			433 732
Framskriving av effekt (waning) – BSC-armen og dupilumab-armen Pasienter med respons over tid: dupilumab-armen	BSC: CHRONOS, Weibull Dupilumab: Data fra AD-OLE Andelen som står på dupilumab + en andel med respons av BSC	BSC: CHRONOS, loglogistisk Dupilumab: Data fra CHRONOS med loglogistisk, slik det er gjort i tidligere metodevurdering av dupilumab ved AD Andelen som står på dupilumab	3.6	594 723 (+ 160 991)
Livskvalitet: mapping av EQ-5D-5L til EQ-5D-3L Respons og ikke-respons	Van Hout et al Behandlingsspesifikke nyttevekter etter uke 24+	Hernandez Ikke behandlingsspesifikke nyttevekter etter uke 24+	3.6.3	532 579 (+ 98 847)
Kostnad per pakning for dupilumab	11 864,7 NOK	12 655,68 NOK	3.7.1	489 878 (+ 56 146)
Kostnad for et sykehusdøgn	Intensivdøgn: 53 500 NOK	Generell kostnad: 19 082 NOK	3.7.4	631 863 (+ 198 131)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Dupilumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 391 961	1 027 439	364 522
Totale QALYs	12,136	11,808	0,328
Totale leveår	18,94	18,94	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		1 110 184	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		0	

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP har belyst usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om dupilumab skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 34. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (± absolutt endring fra hovedanalysen)
	IKER hovedanalyse		1 110 184
1	Framskrivning av effekt (waning) – BSC-armen Antar en vedvarende effekt for BSC År 2: 22,4 % År 3: 16,7 % År 4: 13,4 % År 5+: 11,2 %	Antar en vedvarende effekt BSC lik AD vurdering av NICE År 2: 75 % År 3: 50 % År 4: 25 % År 5+: 0 %	1 015 638 (- 94 546)
3	Antall dager innlagt på sykehus for de som ikke respondere på behandling 1,2 dager per år	2,4 dager per år	998 942 (- 111 241)
4	Antall UV-lysbehandling for de uten respons per år 30 stk	15 stk	1 139 040 (+ 28 857)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Framskrivning av effekt (waning):** Det er usikkerhet rundt hvor raskt den avtagende effekten av BSC vil være siden det ikke er, eller vil bli, samlet inn langtidsdata for BSC slik det er gjort for dupilumab. NICE vurderte i sin metodevurdering av AD at effekten for BSC hadde en annen prosentvis nedgang enn det CHRONOS-studien viser (19). En scenarioanalyse med NICE sine antagelser viser at IKER går ned med ca. 100 000. Ved å anta at en større andel har effekt av BSC de første årene, men at det er null i år 5 fører til at den relative effekten mellom dupilumab og BSC blir større over tid og IKER reduseres.
- Antall dager innlagt på sykehus:** De medisinske fagekspertene mener antall døgn en pasient som ikke har respons av behandling i snitt er innlagt på sykehuset per år virker lavt. Sanofi har beregnet antall sykehusdager basert på data for PN-pasienter behandlet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet i perioden 2018-2022. DMP har ikke andre data på hvor lenge en gjennomsnittspasient er innlagt, men en doubling av antall dager påvirker IKER en del. Det er kostnadsforskjellen ved oppfølging i dupilumab-armen og BSC-armen som øker som følge av at det er flere i BSC-armen som ikke har respons av behandling.

3. **Antall UV-lysbehandling:** Det er modellert UV-lysbehandling med et høyt antall hvert år i hele modellens tidshorisont for alle pasienter som ikke har respons. Det er usikkert om alle pasienter som ikke har respons av dupilumab eller BSC vil ha mulighet til å gjennomføre UV-lysbehandling og IKER øker noe hvis vi endrer antallet til 15 stk per år. Effekten av UV-lysbehandling er ikke inkludert, men det er ikke mulig å vite hva effekten er og gjøre scenarioanalyse for det.

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 BSC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Tabell 35. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	50
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	27
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	21,34
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	5,66

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 5,5 QALY.

Det ble i metodevurderingen av AD beregnet en APT på 10 QALY, som er vesentlig høyere enn beregnet APT for PN (2). Grunnen til at det er så stor forskjell på beregnet alvorlighet av disse to sykdommene, som er ganske sammenlignbare, er at AD rammer yngre mennesker som i gjennomsnitt er 38 år, sammenlignet med PN som rammer eldre mennesker som i gjennomsnitt er 50 år.

4.3 DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

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

1,1 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

0 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse.

Dupilumab er sammenlignet direkte med relevant komparator i multisenter, fase III, dobbelblindede, randomiserte og placebokontrollerte studier. Det at de to studiene har svært kort oppfølgingstid (24 uker) for en sykdom som er kronisk er en stor svakhet, siden vi dermed ikke kan si noe om langtidseffekten av dupilumab sammenlignet med BSC for pasienter med PN. Parametere som har stor innvirkning på IKER, er hvor sterk den avtagende effekten er for de pasientene som får respons av dupilumab og BSC på lang sikt. Et alternativt plausibelt scenario for avtagende effekt der den avtagende effekten for BSC raskere avtar enn det som er modellert reduserte IKER med om lag 100 000. Den avtagende effekten for de pasientene som får dupilumab er også usikker siden vi bare har data for 52 uker fra CHRONOS-studien for AD. Det er usikkerhet om langtidsdata for AD er helt sammenlignbart med PN. Selv om medisinske fageksperter har påpekt at PN og AD er sammenlignbare, kan det fremdeles være sykdomsspesifikke forskjeller som gjør at langtidsresponsen på dupilumab er annerledes for pasienter med PN enn AD.

BSC i de kliniske studiene og modellen avviker noe fra norsk klinisk praksis. Pasienter i norsk klinisk praksis kan få sterke TCS, UV-behandling, okklusjon og systemiske terapier, mens dette ikke var tillatt i studien. Det er derfor en risiko for at komparatorarmen i studiene er underbehandlet og relativ effekt overestimert.

Sykdomsforløpet til PN er fluktuerende, men dette er ikke fanget opp i modellering av den relative effekten eller bruk av dupilumab og BSC. Det fluktuerende sykdomsforløpet kan føre til både en lavere eller høyere IKER, det er vanskelig å si.

De medisinske fageksperterne har gitt innspill på at en pasient som blir innlagt på sykehus, ofte blir liggende i flere døgn eller uker for å få seriebehandling. Økt antall dager på sykehus vil redusere IKER.

De medisinske fageksperterne foreslår at lignende start- og stoppkriterier som i dag gjelder for dupilumab ved AD, også kan innføres ved PN. Skåringsverktøy må i så fall tilpasses PN. I DMPs hovedanalyse er det lagt til grunn at behandling med dupilumab avsluttes hvis pasienten ikke har oppnådd minst 4 poeng forbedring på WI-NRS etter 24 uker. Fageksperterne mener også at hos pasienter med god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet kan det etter en tid gjøres forsøk med å stoppe behandlingen med dupilumab. Et slikt stoppkriterium om prøveseponering er ikke inkludert i DMPs hovedanalyse, men kan bidra til å redusere IKER.

5 Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Dupixent ved moderat til alvorlig PN i Norge

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Dupixent i kombinasjon med BSC og antall pasienter som forventes å bli behandlet med bare BSC i de første fem årene er presentert i

Tabell 36. Antall pasienter gjelder både for hvis Dupixent blir innført og for om det ikke blir innført.

For beregning av antall pasienter henviser Sanofi til Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, som har sjekket pasientjournalssystemet (DIPS) med diagnosekoden L28.1 Prurigo nodularis for å finne antall unike pasienter fra 2018 til 2022. Det ble funnet mellom 50 til 80 pasienter, og det er antatt at alle disse pasientene er moderat til alvorlig syke. Basert på innspill fra klinikere har Sanofi antatt at det er 40 pasienter per år som vil være aktuelle for behandling med Dupixent.

Medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med påpeker at PN er en relativt sjelden tilstand og eksakt insidens ikke er kjent. Det er vanskelig å anslå hvor mange som diagnostiseres med PN hvert år i Norge. De medisinske fagekspertene er usikre på hvor mange som vil bli behandlet med Dupixent, for noen vil respondere på BSC og UV-lysbehandling. Den ene medisinske fageksperten anslår at mellom 15-20 pasienter per år i Helse Sør-Øst vil være aktuell for behandling med Dupixent. Helse Sør-Øst dekker ca. 3,1 millioner innbyggere i Norge, noe som tilsvarer ca. 55 % av befolkningen, med antagelse om at det er ca. 5,55 millioner innbyggere i Norge (20). De to andre medisinske fagekspertene anslår at ca. 100 – 200 pasienter i Norge til enhver tid er aktuelle for behandling med Dupixent. De to medisinske fagekspertene påpeker at PN er en underbehandlet gruppe i dag og at det er mange som vil være aktuelle for oppstart med Dupixent det første året. Det er svært usikkert hvor mange pasienter som vil bli behandlet med Dupixent og innspillene fra de medisinske fagekspertene er noe ulike. DMP mener en antagelse om at 150 pasienter starter det første året (oppheintingspopulasjon), og deretter 50 nye pasienter i året (insidens) vil være aktuelle for behandling med Dupixent er rimelig basert på anslagene fra fagekspertene. På grunn av generell befolkningsøkning vil prevalensen kunne øke over tid, men det vil være få pasienter og DMP ser derfor bort fra det.

Tabell 36: Antall pasienter de første fem årene

	2023	2024	2025	2026	2027
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Dupixent dersom Dupixent blir innført	150	50	50	50	50
Andel nye pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Dupixent blir innført	150	50	50	50	50
Andel nye pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Dupixent IKKE blir innført	150	50	50	50	50

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. Imidlertid er kostnadene i tabellen under, og som går inn i beregning av budsjettkonsekvensene, inkludert både merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Legemiddelkostnaden for dupilumab per pakke er 15 819,6 NOK, noe som tilsvarer 7 910 NOK per dose (maks AUP inkl. mva.). Kostnaden for bruk av Dupixent er ca. 205 000 NOK per år (maks AUP inkl. mva.). Som en forenkling er det antatt at BSC er lik uavhengig av om Dupixent innføres eller ikke, så kostnaden for BSC er satt til 0. Utgifter per pasient per år representerer et vektet gjennomsnitt siden pasienter avslutter behandlingen på ulike tidspunkt. Gjennomsnittlig legemiddelutgift per pasient for Dupixent blir slik det er presentert i Tabell 37.

Tabell 37. Legemiddelutgifter per pasient for Dupixent og BSC. Maks. AUP. inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	185 276	97 867	78 024	72 675	42 140
BSC	0	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet

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

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 36, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 37.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 38.

Tabell 38. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Dupixent til behandling av moderat til alvorlig PN (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent blir innført	27 791 395	23 943 914	25 860 756	28 959 677	28 013 181
Dupixent blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	27 791 395	23 943 914	25 860 756	28 959 677	28 013 181

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 29 millioner i det fjerde budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

I kapittel 1.4 blir det beskrevet mulige stoppkriterier for bruk av Dupixent. Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet kan det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen med Dupixent etter en periode med bruk. For AD er det ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder at det skal gjøres forsøk med å stoppe behandlingen (2). Hvis det innføres stoppkriterier for bruk av Dupixent for behandling av moderat til alvorlig PN som er lik AD kriterier vil kostnaden for Dupixent bli lavere. Siden det er usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som vil oppnå minimal sykdomsaktivitet og avslutte Dupixent behandling er det usikkert hvor mye lavere budsjettet kan være.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene for spesialisttjenesten er andre behandlingstkostnader i forbindelse med å motta Dupixent eller bare BSC og om pasienten har respons av behandlingen eller ikke respons. Budsjettkonsekvensene blir ca. 10 mill. i Dupixent-armen og ca. 15 mill. NOK for BSC-armen. Forskjellen i budsjettkonsekvenser på ca. 5 mill. NOK er som følge av høyere kostnader for oppfølging av de pasientene som ikke har respons, og det er flere pasienter som ikke har respons i BSC-armen sammenlignet med Dupixent-armen.

Referanser

1. NEL NEL. Prurigo Nodularis [updated 07.04.2022. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/kloende-tilstander/prurigo-nodularis>.
2. legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2017_055: Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år 2018 [Available from: https://www.nyemetoder.no/siteassets/documents/Rapporter/Dupillumab_-_Dupixent---hurtig-metodevurdering.pdf.
3. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nature Medicine*. 2023;29(5):1180-90.
4. hudlegesenter O. DLQI [Available from: <https://www.oslohudlegesenter.no/page/hudordbok/dlqi>.
5. University C. Dermatology Life Quality Index [Available from: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>.
6. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):377-88.
7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-303.
8. (EMA) EMA. Assessment report - Dupixent 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. dupilumab til behandling af voksne med moderat til svær prurigo nodularis 2023 [Available from: <https://medicinraadet.dk/media/ntlwzv1/medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-dupilumab-til-moderat-til-sv%C3%A6r-prurigo-nodularis-vers-1-0-x.pdf>.
10. legemiddelverk S. Preparatomtale Dupixent 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_no.pdf.
11. ClinicalTrials.gov. Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (LIBERTY-PN PRIME) 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04183335>.
12. ClinicalTrials.gov. Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (PRIME2) 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04202679>.
13. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Health*. 2021;24(9):1285-93.

14. 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.
15. Ara R, Wailoo A. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © 2011 National Institute for Health and Clinical Excellence, unless otherwise stated. All rights reserved.; 2011.
16. Agency NM. Submission Guidelines For Single Technology Assessment of Medicinal Products 2023 [Available from: <https://www.DMP.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-nov-23.pdf>.
17. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.
18. legemiddelverket S. Enhetskostnadsdatabase 2023 [Available from: <https://www.DMP.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-legemidler/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.
19. (NICE) NIFHACE. SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL - Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] 2018 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/evidence/committee-papers-pdf-4912972669>.
20. Sentralbyrå S. Befolkningen - hvor mange bor det i Norge? 2023 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/faktaside/befolkningen>.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med BSC. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er PRIME-studiene, og er 50 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁸. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁹. Tabell A1 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under,

⁸ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁹ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell A 1, viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå¹⁰ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene¹¹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹². Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹³, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁴.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (17), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁵ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁶ av rådata fra Stavem et al¹⁷. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelevante livskvalitetsstudier fra Europa¹⁸. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹⁰ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹¹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹² Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹³ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁴ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁵ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁶ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁷ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁸ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	68,9	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,0	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,5	0.846	78	7,9	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,6	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,5	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	24,0	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,8	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,7	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Appendiks 2: Detaljerte budsjettberegninger

Tabell 39: Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Dupixent blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	27 791 395	14 680 115	11 703 586	10 901 312	6 321 044
Dupixent, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		9 263 798	4 893 372	3 901 195	3 633 771
Dupixent, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			9 263 798	4 893 372	3 901 195
Dupixent, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				9 263 798	4 893 372
Dupixent, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					9 263 798
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Totalt pr. år	27 791 395	23 943 914	25 860 756	28 959 677	28 013 181

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Sanofi vil med dette benytte muligheten til å komme med innspill angående ovennevnte sak. Slik Legemiddelverkets rapport fremstår er det svært vanskelig å ettergå hvordan legemiddelverket har kommet frem til sin kostnadseffektivitetsanalyse. Det er ikke mulig for Sanofi i rapporten å se hvor en ICER på 1 110 184 NOK kommer fra. Dette er uheldig og gir mindre troverdighet og åpenhet. Derimot er det mulig å komme frem til Legemiddelverkets ICER i modellen. Sanofi gir av den grunn likevel innspill basert denne.

Ved å kun gjøre en endring til Legemiddelverkets egen scenarioanalyse over antall sykehusdøgn, samt benytte fremforhandlet pris på Dupixent vil ICER være om lag [REDACTED] NOK.

Overordnet er det viktig å påpeke at alle kostnadseffektivitetsanalyser er usikre. Slik sett gir det lite mening i å presentere kun ett tall på dette. Et veid gjennomsnitt eller forventningsverdi av ICER vil kunne styrke validiteten og motvirke at en kun ser på konservative anslag for enhver parameter. Sanofi belyser i det følgende de viktigste parameterne i metodevurderingen hvor man kan hevde at Legemiddelverket har benyttet en konservativ tilnærming.

Fremskrivning av effekt («waning»)- bør benytte langtidsdata fra AD-OLE

Legemiddelverket finner det ikke formålstjenlig å bruke langtidsdata hentet fra AD-OLE studien i sin analyse. Dette til tross for at klinikere hevder at effekt og bivirkningsprofil for Atopisk Dermatitt (AD) og Prurigo Nodularis (PN) kan sammenlignes. I følge rapporten fra Legemiddelverket hevder klinikerne : «at langtidsdata for AD er relevant å benytte for PN, siden disse sykdommene er såpass sammenlignbare» (Legemiddelverkets rapport side 51). Legemiddelverket skriver at de godtar at langtidsdata for AD med hensyn til responsvarighet benyttes i den helseøkonomiske analysen, men samtidig at AD-OLE dataene ikke egner seg.

AD-OLE viser nå 5 års vedvarende effektdata for behandling med Dupixent, og bruken av disse gir således en langt lavere usikkerhet vedrørende langtidseffekt enn CHRONOS data (1 år) som Legemiddelverket bruker i sin analyse. Det kan hevdes, slik Legemiddelverket gjør, at en bør bruke samme kilde for framskriving av effekt i begge behandlingsarmer. Det problematiske ved dette er at en dermed ser fullstendig bort ifra den faktiske langtidsdokumentasjon som finnes på Dupixent. Selv om AD-OLE ikke ser på effekten av BSC er ikke dette et argument for ikke å se på Dupixent effektdata. Det viktigste i denne sammenheng er å beregne en fremtidig effekt av den aktive behandlingen med Dupixent. Effekten av Dupixent, målt gjennom AD-OLE, viser fortsatt effekt og vedvarende forbedringer av AD etter 5 år(Beck). Dette bør dermed metodevurderingen ta høyde for. Når det gjelder Legemiddelverkets argument om å se bort ifra AD-OLE på grunn av dobbel dosering, mener Sanofi at dette ikke er valid ettersom dose respons studier har vist at effekten er uavhengig av dosering (Blauvelt, Simpson). Uavhengig av ekstrapoleringsmetode for framskriving av effekten av BSC, er effekten relativ lik. Dette er en styrke for framskrivingen, og viser at denne sannsynligvis er valid. Legemiddelverket anser at log- logistisk er bedre (og mer konservativ) enn Sanofis antagelse om Weibull, men ICER endres i svært liten grad (+ 23 000 NOK).

Ved å ta høyde for de faktiske langtidsdata som finnes på Dupixent, og samtidig ta høyde for Legemiddelverkets endring angående BSC framskriving, endres ICER til 811 338 NOK.

Pasienter med manglende respons på Dupixent- bør bruke BSC respons

Pasienter som av en eller annen grunn ikke får respons på Dupixent behandling vil uansett få en behandling. Sanofi antar at en slik behandling vil være med BSC. Ved å ikke ta høyde for BSC respons for disse pasientene er Sanofi av den oppfatning at Legemiddelverket ikke anerkjenner at pasienter uansett vil få behandling. Ved å bruke BSC respons for de pasienter som ikke responderer på Dupixent vil ICER endre seg til 778 487 NOK.

Kostnad for et sykehusdøgn- Legemiddelverkets scenarioanalyse bør benyttes

Sanofi er enig med Legemiddelverket i at det sannsynligvis er en generell kostnad på et sykehusdøgn som vil reflektere den reelle kostnaden for behandling av PN pasienter. I følge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med er det sannsynlig at antallet dager en pasient er innlagt er flere enn de 1,2 dagene Sanofi har lagt inn i sin modell. Legemiddelverket undersøker selv hvilken innvirkning en dobling av antallet dager har for ICER, men velger å legge dette i en scenarioanalyse.

Sanofi mener at en her bør vektlegge de kliniske ekspertenes innsikt i større grad og dermed ta høyde for flere sykehusdøgn i hovedanalysen. Dersom en legger Legemiddelverkets egen analyse til grunn vil ICER endres til 656 288 NOK. Dette kan ansees som et konservativt estimat ettersom flere sykehus allerede benytter Dupixent off-label i dag. Ved å ta høyde for dette vil det reelle antall sykehusdøgn på BSC sannsynligvis være høyere enn hva som fremkommer i dialog med klinikere. I følge innspill fra en kliniker i denne saken sier han følgende: «Før behandling med dupilumab har flere av pasientene svært mange polikliniske konsultasjoner og innleggelser grunnet manglende sykdomskontroll. Etter at vi startet denne behandlingen i 2021 tyder tallene våre på både færre innleggelser og konsultasjoner pr. år tross samme antall pasienter» (Nye metoder).

Budsjettvirkninger- bør bruke datagrunnlag fra DIPS

Etter innspill fra Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, som har hentet ut tall fra pasientjournalssystemet DIPS, beregnet Sanofi at 40 pasienter per år kan være aktuell for PN. Dette estimatet er også i tråd med den ene kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med, 15-20 pasienter i Helse Sør-Øst (27-36 pasienter i Norge). De to andre fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at det vil være mellom 100-200 PN pasienter i Norge til enhver tid. Basert på dette er det spesielt at Legemiddelverket kommer frem til at 150 pasienter får Dupixent det første året (2023) og i tillegg 50 nye hvert år. Selv om det er utfordrende å tolke legemiddelverkets budsjettanalyse kan de se ut til at de på denne bakgrunn hevder at det vil være 350 Dupixent pasienter det 5. året. Dette er ikke i tråd med hva det kliniske fagmiljø hevder.

Dersom en forholder seg til hva pasientjournalssystemet (DIPS) faktisk viser, vil de budsjettmessige konsekvensene dermed være langt lavere enn hva Legemiddelverket hevder. Ifølge innspillet fra klinikeren i denne saken, har Dupixent vært brukt off-label siden 2021 (Nye metoder). Hvor mange pasienter dette gjelder for har ikke Sanofi oversikt over, men det er sannsynlig at 10-20 pasienter allerede får Dupixent for PN. De reelle budsjettmessige konsekvensene er dermed tilsvarende lavere. Disse tallene er også i tråd med hva Medicinrådet i Danmark har kommet frem til i sin vurdering av PN., «derfor forventer Medicinrådet, at der ved en anbefaling af dupilumab vil være 10-30 nye patienter hvert år de første 2-3 år, herefter ca 4. nye patienter pr år.» (Medicinrådet).

Sanofi mener at Legemiddelverkets rapport samlet sett gir en meget konservativ vurdering av Dupixents innvirkning på pasienters effekt og livskvalitet. Når en samtidig sannsynligvis undervurderer kostnaden for sykehusbehandling for sammenligningsalternativet, blir ICER uforholdsmessig høy. Selv om alvorligheten av PN er tilsvarende som for Atopisk Dermatitt, er betalingsviljen langt lavere for PN. Dette skyldes ene og alene en eldre pasientgruppe. Svakheten av å kun se på betalingsviljen ut ifra absolutt prognosetap blir dermed spesielt synlig for PN pasienter.

Ved å ta høyde for de påpekte forhold samt bruke den fremforhandlede legemiddelprisen mener Sanofi at ICER er godt innenfor det samfunnet normalt er villig til å betale for et medisinsk fremskritt og således oppfyller prioriteringsforskriftens vilkår.

Den beregnede ICER med rabattert Dupixent blir: [REDACTED].

Sanofi mener at Legemiddelverket legger til grunn et for høyt antall pasienter som kan være aktuelle for en behandling med Dupixent. Sanofi velger å forholde seg til den dokumentasjonen som finnes og hva det kliniske miljø hevder. Beregningen kan sees som konservativ ettersom Sanofi ikke har fratrukket de pasienter som får Dupixent off-label. Det er heller ikke slik at alle pasienter som kan ha nytte av Dupixent vil starte med produktet fra dag 1, slik Legemiddelverket synes å legge til grunn.

De beregnede budsjettmessige konsekvenser ved en innføring av Dupixent for PN med 40 pasienter blir: [REDACTED] **på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.**

Referanser:

Blauvelt et al., 2017. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287–303.

Beck et al., 2024. Long-term efficacy of dupilumab for up to 5 years in an open label extension study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Poster

Simpson et al., 2016. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.

Nye metoder 2023. [inspill-fra-kliniker-23.11.2023_id2022_114-dupilumab.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Medisinrådet 2022. [Medisinrådets anbefaling vedr. dupilumab til moderat til svær prurigo nodularis-vers. 1.0-FORTROLIGT \(azureedge.net\)](#)