



## Dupilumab (Dupixent) vid medelsvår till svår KOL med förekomst av typ 2-inflammation

Tidig bedömningsrapport 2024-08-22

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Dupilumab (Dupixent)
Nyhetsbeskrivning	Ny indikation
Klassificering	ATC-kod: D11AH05    Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Sanofi AB
Indikation, förväntad	Underhållsbehandling av måttlig till svår KOL associerad med kronisk bronkit och typ 2-inflammation (B-eosinofiler $\geq 0,3 \times 10^9/L$ ) hos patienter med upprepade exacerbationer trots trippel-inhalationsbehandling.
Verkningsmekanism	Dupilumab är en human monoklonal antikropp som binder till alfa-subenheten av IL-4-receptorn och därigenom hämmar signaleringen av interleukin-4 (IL-4) och interleukin-13 (IL-13) som är viktiga signalämnen för typ 2-inflammation. Vissa KOL-patienter tycks ha förekomst av typ 2-inflammation som i sin tur kan öka risken för exacerbationer. Förhöjda nivåer av eosinofiler i blod kan indikera aktiv typ 2-inflammation (2).
Dosering, förväntad	300 mg varannan vecka.
Administreringsätt	Subkutan injektion.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-10 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: Godkänd EMA 28 juni 2024 Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt i Sverige på indikationerna atopisk dermatit, astma, kronisk sinuit med näspolyper, prurigo nodularis och eosinofil esofagit (1).
Berörd vårdverksamhet	I första hand lungmedicinsk specialistsjukvård.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	AUP för Dupixent uppgår till 11 321 SEK för 28 dagars behandling vilket motsvarar cirka 147 000 kronor per år (är med i läkemedelsförmånen, men med begränsningar). Det finns för närvarande ett nationellt avtal om återbäring. (3).
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	-
Sjukdomen	
Förekomst	KOL är en kronisk inflammation i lungor och luftvägar som medför skador på lungblåsor och lungvävnad. Sjukdomen är starkt förknippad med rökning.



	<p>Personer i socioekonomiskt utsatta grupper drabbas i större utsträckning än personer som inte tillhör socioekonomiskt utsatta grupper (4).</p> <p>Uppskattningsvis lever mellan 400 000 och 700 000 patienter med diagnosen KOL i Sverige idag varav cirka en tredjedel med en medelsvår eller svår form av sjukdomen. Enligt Socialstyrelsens dödsorsaksregister avlider omkring 2700 personer årligen av sjukdomen, vilket sannolikt är en underskattning (4). I en populationsbaserad svensk studie uppskattades att omkring nio procent av alla KOL-patienter drabbas av minst två exacerbationer per år (5). Åtminstone 60–70 procent av patienter med medelsvår till svår KOL uppvisar symtom på kronisk bronkit (6) och typ 2-inflammation tros förekomma hos omkring 20–40 procent av alla patienter med KOL (2).</p> <p>Utifrån dessa data kan uppskattningsvis mellan 5 000 och 20 000 patienter i Sverige potentiellt vara aktuella för behandling med dupilumab. Som jämförelse förskrevs, enligt Socialstyrelsens läkemedelsstatistik, fosfodiesteras-4-hämmaren roflumilast till knappt 1800 patienter år 2023 (4).</p>
<p><b>Sjukdomens svårighetsgrad</b></p>	<p>KOL är en progressiv sjukdom som utvecklas från lindrig till svår form genom gradvis försämring av lungfunktionskapaciteten. Därtill drabbas patienterna av intermittenta försämringsperioder – exacerbationer – som nästan alltid är behandlingskrävande, ibland med inneliggande vård. Exacerbationerna accelererar också sjukdomsprogressionen. KOL-patienter har stor samsjuklighet, bland annat med hjärtkärl-sjukdom, och det är en patientgrupp som generellt har stora vårdbehov (4–5).</p> <p>Sjukdomens svårighetsgrad graderas efter GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) som baseras på graden av nedsatt lungfunktionskapacitet (FEV1 i procent av förväntat värde). Patienter med KOL som skulle vara aktuella för behandling med dupilumab uppvisar en sjukdomsbild med stor till mycket stor svårighetsgrad (4–5).</p>
<p><b>Nuvarande behandling</b></p>	<p>Farmakologisk underhållsbehandling sker utifrån en trappmodell som utgår från gruppering enligt GOLD, där behandlingsval baseras på antalet exacerbationer och deras svårighetsgrad samt patientens egenupplevda symtom:</p> <p>Enkelbehandling med långverkande beta-2-agonist (LABA) eller långverkande muskarin-antagonist (LAMA)</p> <p>Dubbelbehandling med LABA+LAMA</p> <p>Trippelbehandling med LABA + LAMA + kortisoninhalation (ICS)</p> <p>Tilläggsbehandling med fosfodiesteras-4 hämmare (roflumilast), makrolid, syrgas eller ventilationsstöd vid vissa specifika indikationer</p> <p>Tillfällig farmakologisk behandling av exacerbationer kan inkludera: Snabbverkande beta-2-agonist (SABA) eller snabbverkande muskarin-antagonist (SAMA) + SABA</p>



	<p>Peroral kortikosteroid-behandling Antibiotikabehandling</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: <a href="#">Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom) - Socialstyrelsen</a> <a href="#">Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – behandlingsrekommendation   Läkemiddelsverket (lakemedelsverket.se)</a></p>
--	---

### Vetenskaplig dokumentation

	<b>BOREAS (NCT03930732) (2)</b>	<b>NOTUS (NCT04456673) (7–8)</b>
<b>Typ av studie</b>	Fas III, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multicenter.	Identisk med BOREAS
<b>Status</b>	Avslutad 2023-05-02	Pågående, planeras vara klar augusti 2024. Enbart press-release tillgängligt.
<b>Antal patienter</b>	Totalt n=939 (kvinnor n=319, män n=620) Dupilumab (Dup) n=468 (kvinnor n=170, män n=298) Placebo (Pbo) 471 (kvinnor n=149, män n=322)	Totalt n=935 Dupilumab (Dup) n=470 Placebo (Pbo) n=465
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ålder 40–80 år</li> <li>• KOL-diagnos sedan minst 12 månader tillbaka (FEV1&lt;0,70)</li> <li>• Tidigare/nuvarande rökare &gt;10 paketår</li> <li>• Minst två medelsvåra eller svåra exacerbationer under föregående 12 månader, varav minst en under pågående trippelbehandling</li> <li>• Symtom på kronisk bronkit ≥ tre månader under det senaste 12 månaderna</li> <li>• Pågående behandling med LABA+LAMA+ICS (alternativt enbart LABA+LAMA om kontraindikation för ICS) under minst tre månader, varav en månad med stabil behandling</li> <li>• Eosinofiler ≥ 0,3 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	Ålder 40–85 år I övrigt samma inklusionskriterier som för BOREAS
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astmadiagnos</li> <li>• Tuberkulos, sarkoidos eller annan väsentlig lungsjukdom</li> <li>• Cor pulmonale</li> <li>• Alfa-1-antitrypsinbrist</li> <li>• Syrgasbehandling &gt;12 timmar/dygn</li> <li>• Exacerbation under perioden för screening samt fyra veckor före screening</li> <li>• Anamnes på anafylaxi vid behandling med biologiska läkemedel</li> <li>• Tidigare behandling med dupilumab</li> </ul>	Identiska med BOREAS



<b>Interventions-behandling</b>	Subkutan injektion dupilumab 300 mg varannan vecka, total behandlingstid 52 veckor.	Identiskt med BOREAS
<b>Jämförelsearm/-ar</b>	Subkutan injektion placebo varannan vecka, total behandlingstid 52 veckor.	Identiskt med BOREAS
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	Primärt utfallsmått var justerad årsincidens av medelsvåra/svåra exacerbationer Dup: 0,78 (95% konfidensintervall (CI) 0,64–0,93) Pbo: 1,10 (95% CI 0,93 – 1,30) Relativt ratio (RR) för Dup/Pbo: 0,70 (95% CI 0,58–0,68)	Primärt utfallsmått som BOREAS RR (Dup/Pbo): 0,66 (p=0,0002)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	<p><i>FEV1 före inhalation med luftrörsvidgande v 12</i> Dup: 160 ml (95% CI 126–195) Pbo: 77 ml (95% CI 42–112) Medel-diff Dup-Pbo: 83 (95% CI 42–125)</p> <p><i>FEV1 före inhalation med luftrörsvidgande v 52</i> Dup: 153 ml (95% CI 116–189) Pbo: 70 ml (95% CI 33–107) Medel-diff Dup-Pbo: 83 (95% CI 38–128)</p> <p><i>Andel patienter med förbättring av SGRQ* ≥ 4 poäng vid v 52</i> Dup: 51,5 (95% CI 46,9 – 56,1) Pbo: 43,1 (95% CI 38,6 – 47,7) Odds ratio Dup/Pbo: 1.4 (95% CI 1.1 – 1.9)</p> <p><i>E-RS-COPD** v 52</i> Dup: -2,7 (-3.2 till -2.2) Pbo: -1,6 (-2.1 till -1.1) Medel-diff Dup-Pbo: -1.1 (95% CI -1.8 – -0.4)</p> <p><i>Justerad årsincidens av svåra exacerbationer</i> Dup: 0,072 (95% CI 0,040–0,132) Pbo: 0,086 (95% CI 0,050–0,072) RR för Dup/Pbo: 0,847 (0,447 – 1,602)</p>	<p>Sekundära utfallsmått som BOREAS</p> <p><i>FEV1 före inhalation med luftrörsvidgande v 12</i> Dup: 139 ml Pbo: 57 ml p=0,0001</p> <p><i>FEV1 före inhalation med luftrörsvidgande v 52</i> Dup 115 ml Pbo: 54 ml p=0,0182</p>
<b>Säkerhet</b>	Säkerhetsprofilen för dupilumab i studien liknade den som tidigare är känd för läkemedlet. <i>Any adverse events (AE)</i> Dup: 77,4 % Pbo: 76 % <i>Serious adverse events (SAE)</i> Dup: 13,6 % Pbo: 15,5 % <i>AE som resulterade i död</i> Dup: 1,5 % Pbo: 1,7 %	Säkerhetsprofil som inte avviker signifikant från säkerhetsprofilen i BOREAS.  <i>AE som resulterade i död</i> Dup: 2,6 % Pbo: 1,5 %  <i>AE som förekom hos ≥ 5 procent av patienterna och som var mer vanligt förekommande i dupilumab-gruppen:</i>



<p><i>AE som förekom hos <math>\geq 5</math> procent av patienterna och som var mer vanligt förekommande i dupilumab-gruppen:</i></p> <p>Huvudvärk (dup 8,1 % vs. pbo 6,8 %)</p> <p>Diarré (dup 5,3 % vs. pbo 3,6 %)</p> <p>Ryggsmärta (dup 5,1 % vs. pbo 3,4 %)</p>	<p>Covid-19 (dup 9,4 % vs. pbo 8,2 %)</p> <p>Nasofaryngit (dup 6,2 % vs. pbo 5,2 %)</p> <p>Huvudvärk (dup 7,5 % vs. pbo 6,5 %)</p>
--	--

SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire. Ett formulär med 50 frågor som mäter hälsostatus vid obstruktiv lungsjukdom. Formuläret kan generera mellan 0 och 100 poäng där höga poäng indikerar en svårare sjukdom (2).

E-RS-COPD= Evaluating Respiratory Symptoms in COPD. Ett formulär som omfattar 11 områden och utvärderar behandlingseffekten vid COPD. Formulärets 11 områden är hämtade från Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT) som består av 14 områden (2). En meningsfull relevant skillnad har föreslagits vara 2 poäng (9).

<p><b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De båda fas-III-studierna indikerar att hos patienter med medelsvår till svår KOL associerad med kronisk bronkit och typ 2-inflammation, ger tillägg av dupilumab till standardterapi en minskning av andelen årliga exacerbationer med omkring 30 procent. En skillnad i absolut årlig exacerbationsfrekvens på 0,32 mellan grupperna betyder att en patient i genomsnitt behöver behandlas med dupilumab i 3,1 år för att förhindra en exacerbation. Ett års behandling innebar också att omkring 8 procent fler patienter i dupilumab-gruppen (Number Needed to Treat, NNT = 12) upplevde en klinisk betydelsefull förbättring i livskvalitet (SGRQ). Minskningen av andelen årliga svåra, sjukhuskrävande exacerbationer var inte signifikant med ett punktestimat på cirka 15 procent.</li> <li>• Förspecificerade analyser av subgrupp (N=383, 43,8 procent) med högre nivåer kväveoxidhalt i utandningsluften (FeNO <math>\geq 20</math> miljarddelar, ppb) antyder en interaktionseffekt vid dupilumab-behandling och bland annat observerades lägre punktestimat för frekvens årliga exacerbationer (RR 0,62, 95 % CI: 0,45–0,87) och högre punktestimat för FEV1-förändring efter 52 veckor (medeldifferens 127 ml, 95 % CI: 42 - 212) jämfört med hela studiepopulationen.</li> <li>• I fas-III-studien BOREAS screenades 2 599 patienter varav 939 (36 %) inkluderades i studien. Orsaken till det relativt stora bortfallet specificeras inte i publicerad artikel, men får antas till stor del förklaras med att provtagning för eosinofiler utfördes vid första screeningbesöket. I så fall stämmer andelen patienter med förhöjda eosinofiler relativt väl överens med andelen KOL-patienter som uppvisar typ 2-inflammation i litteraturen (20–40 procent). Bortfallen under både interventionsdelen och uppföljningsdelen av studien var relativt små.</li> <li>• Det är ett observandum att studierna genomfördes under Covid-19-pandemin. Isoleringen som pandemin medförde bidrog sannolikt till en lägre exacerbationsfrekvens i studierna. Somliga data antyder även att exacerbationsfrekvensen för KOL med typ 2-inflammatorisk fenotyp inte sjönk i lika stor utsträckning under pandemin varför det är möjligt att det primära</li> </ul>
--	---



effektmaßtet av dupilumab på exacerbationsfrekvensen (mått som RR) är överskattad till följd av en lägre exacerbationsfrekvens av icke-typ-2-relaterade exacerbationer (10).

## Pipeline

### Andra läkemedel med indikationen

Nedan listas biologiska läkemedel som studeras i sen fas vid KOL (11).  
Benralizumab (IL-5-hämmare): Föreligger två avslutade negativa fas III-studier. För närvarande pågår fas III-studie (NCT04053634) med snarlik studiedesign som för fas III-studier av dupilumab. (11).  
Mepolizumab (IL-5-hämmare): Två negativa fas III-studier. Pågående fas III-studie (NCT04053634).  
Itepekimab (IL-33-hämmare): Två pågående fas III-studier.  
Tozorakimab (IL-33-hämmare): Fyra pågående fas III-studier.  
Astegolimab (IL-33-receptor-hämmare): Två pågående fas III-studier  
Tezepelumab (TSLP-hämmare): Pågående fas II-studier.

### Andra indikationer för läkemedlet

För närvarande pågår fas III-studier vid bullös pemfigoid, klåda och obstruktiv andning (11).

## Författare

Victoria Risedal  
ST-läkare klinisk farmakologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Johan Quester  
Specialistläkare klinisk farmakologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.

## Referenser

1. Dupilumab (Dupixent) Citalopram, Produktresumé (SPC) [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2023 [citerad 14 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se>
2. Bhatt et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med. 20 juli 2023;389(3):205–14.
3. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV): Subvention Dupixent. [citerad 19 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-10-20-dupixent-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html>
4. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. Socialstyrelsen. ISBN 978-91-7555-550-8. Publicerad www.socialstyrelsen.se, december 2020. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/astma-och-kol/>



5. Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) – behandlingsrekommendationer. Tillgänglig vid: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/kroniskt-obstruktiv-lungsjukdom-kol--behandlingsrekommendation>
6. Corhay et al. Chronic bronchitis in COPD patients is associated with increased risk of exacerbations: a cross-sectional multicentre study. International Journal of Clinical Practice. 2013; 12(67): 1213-1363
7. ClinicalTrials. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). [citerad 19 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04456673>
8. Press release Sanofi AB. Dupixent significantly reduced COPD exacerbations in second positive Phase 3 trial, accelerating FDA submission and confirming potential to become first approved biologic for this serious disease.
9. Leidy et al. Interpreting Evaluating Respiratory Symptoms™ in COPD Diary Scores in Clinical Trials: Terminology, Methods, and Recommendations Chronic Obstr Pulm Dis. 2022; 9(4): 576–590.
10. Aung et al. Differences in hospital admissions for acute exacerbations of COPD during the COVID-19 pandemic stratified by stable-state blood eosinophil count. Eur Respir J 2023; 62: 2301125.
11. AdisInsight. [citerad 25 mars 2024]. Tillgänglig vid <https://adisinsight.springer.com/>

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne

---