

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af dupilumab som standardbehandling til moderat til svær atopisk eksem

Handelsnavn	Dupixent
Generisk navn	Dupilumab
Firma	Sanofi-Aventis Danmark A/S
ATC-kode	D11AH05
Virkningsmekanisme	Dupilumab binder til IL-4 R α subunit på IL-4 og IL-13 receptorkomplekser og hæmmer IL-4 og IL-13 cytokininduceret respons og hermed frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE
Administration/dosis	Selvadministrerede subkutane injektioner i låret eller abdomen initial bolusdosis på 600 mg (2 x 300 mg). Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge
EMA-indikation	Til voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som er kandidater til systemisk behandling
Godkendelsesdato	30. januar 2018
Offentliggørelsesdato	30. januar 2018
Dokumentnummer	13856
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se afsnit 7	

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
7	Sammensætning af fagudvalg.....	7
8	Bilag.....	8

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** dupilumab som mulig standardbehandling til voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling.

Patienter, der er kandidater til dupilumab, er yderligere specificeret som:

- Patienter der har utilstrækkelig effekt af eksisterende behandling: Ikketilfredsstillende effekt efter ≥ 2 måneders behandling med methotrexat i højeste tolererede dosis (tablet eller subkutan injektion) og én yderligere behandling (azathioprin, ciclosporin eller mycophenolat mofetil).
- Patienter der ikke tåler eksisterende systemisk behandling: Patienter med uacceptable bivirkninger, eller hvor der foreligger kontraindikation mod de klassiske systemiske behandlinger.

Anbefalingen er baseret på lægemidlets kliniske merværdi (**vigtig**) og et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og meromkostninger forbundet med dupilumabbehandling.

Rådet finder desuden, at effekten af dupilumabbehandling bør evalueres efter 16 ugers behandling og seponeres ved manglende effekt. Rådet opfordrer til, at der etableres en klinisk praksis for seponering af behandling efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Derudover indstiller Rådet til, at data vedrørende behandlingseffekt (f.eks. SCORAD, EASI og DLQI) opsamles i DermBio eller anden kvalitetsdatabase.

Medicinrådet **anbefaler ikke** dupilumab som mulig standardbehandling til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem.

Anbefalingen er baseret på, at lægemidlets kliniske merværdi i forhold til ciclosporin ikke kan underbygges med data (**ikkedokumentérbar**), og at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og meromkostninger ved dupilumabbehandling.

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Atopisk dermatitis er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe. Sværhedsgraden af atopisk dermatitis rangerer fra mild til svær og vurderes ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Medicinrådets fagudvalg vurderer, at der er ca. 350 patienter i Danmark med svær, utilstrækkeligt behandlet atopisk eksem og 200-300 patienter med moderat, utilstrækkeligt behandlet atopisk eksem med en samlet incidens på 30 nye patienter per år.

For yderligere baggrundsinformation om indikationen henvises til "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af dupilumab til moderat til svær atopisk eksem", bilag 4.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning d. 7. november 2017. Under processen blev data fra den

endelige ansøgning opdateret med data senest d. 9. november 2017. Medicinrådet har gennemført vurderingen af dupilumab på 12 uger og 2 dage.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at dupilumab giver en:

Vigtig klinisk merværdi sammenlignet med placebo for patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling (**lav evidens kvalitet**).

- Dupilumabbehandling tilbyder en markant forbedring i sygdomsbyrden for denne population. Det bemærkes dog, at data viser, at der ikke er fravær af sygdommen. Endeligt er det ukendt, om effekten er vedvarende efter 52 uger, hvilket er kritisk i forhold til sygdommens kroniske natur.

Ikke dokumentérbar merværdi sammenlignet med ciclosporin for patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem (**ingen evidens**).

- Grundet mangel på data for komparator (ciclosporin) kan der ikke foretages nogen vurdering af den kliniske merværdi.

For yderligere information om vurderingen henvises til "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af dupilumab til moderat til svær atopisk eksem", bilag 4.

4 Høring

Sanofi-Aventis Danmark A/S har d. 18. december 2017 meddelt, at de ikke har kommentarer til vurderingen af den kliniske merværdi og derfor ikke ønsker at gøre brug af høringsfristen.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgnos har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af dupilumab sammenlignet med de to komparatorer:

- Optimeret lokalbehandling for patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling.
- Ciclosporin for patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem.

Der er overordnet lav usikkerhed forbundet med meromkostningerne i analyserne, da meromkostninger næsten udelukkende drives af lægemiddelomkostningerne forbundet med dupilumabbehandling.

Amgnos vurderer, at behandling med dupilumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med optimeret lokalbehandling med udgangspunkt i aftalepriser, men vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med dupilumab til denne population.

Amgnos vurderer, at behandling med dupilumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med ciclosporin med udgangspunkt i aftalepriser. Amgnos vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den

kliniske effekt og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med dupilumab til denne population.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 2 og 3.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Rikke Bech <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Kan ikke udpege	Region Nordjylland
Kan ikke udpege	Region Midtjylland
Evy Paulsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Kristina Sophie Ibler <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Sjælland
Jakob Mutanu Jungersted <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Emma Johanna Svedborg <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Signe Livbjerg <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Gotthard Mørtz <i>Professor, overlæge, ph.d.</i>	Inviteret af formanden
Anders Clemmensen <i>Privatpraktiserende speciallæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)
To patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Thomas Linemann (projekt- og metodeansvarlig) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard Jensen (biostatistiker) Ole Nørgaard (informationsspecialist) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

8 Bilag

1. Høringssvar fra ansøger
2. Amgros' beslutningsgrundlag
3. Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
4. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af dupilumab til moderat til svær atopisk eksem
5. Endelig ansøgning fra Sanofi-Aventis Danmark A/S
6. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dupilumab til behandling af atopisk eksem

Thomas Linemann

Fra: Julie.Mill@sanofi.com
Sendt: 18. december 2017 11:55
Til: Thomas Linemann
Emne: Vedr høringsperiode for dupilumab

Kære Thomas,

Sanofi har ikke nogen kommentarer til kategoriseringen i vurderingsrapporten.

Bedste hilsner
Julie

Best regards / Med venlig hilsen,

Julie Sparre Mill
Market Access Manager
Denmark

Mobil: +45 30748900
Slotsmarken 13 – DK-2970 Hørsholm – Denmark



 Please consider the environment before printing this email

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af Dupixent (dupilumab) som standardbehandling til moderat til svær atopisk dermatitis. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2018
Firma	Sanofi-Aventis Denmark A/S
Lægemiddel	Dupixent (dupilumab)
Indikation	Voksne patienter (≥ 18 år) med moderat til vær atopisk dermatitis, som er kandidater til systemisk behandling

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Dupixent **anbefales** som standardbehandling til patienter ≥ 18 år med moderat til svær atopisk dermatitis med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling (**P1**).
- Det indstilles, at Dupixent **ikke anbefales** som standardbehandling til patienter ≥ 18 år med svær AD (SCORAD > 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet (**P2**).

Overordnet konklusion

Til **P1** vurderer Amgros, at meromkostningerne for Dupixent, med udgangspunkt i tilbudspriser, er rimelige sammenlignet med nuværende standardbehandling. Til **P2** vurderer Amgros, at meromkostningerne for Dupixent, med udgangspunkt i tilbudspriser, ikke er rimelige sammenlignet med nuværende standardbehandling.

Amgros har indgået en aftale med Sanofi-Aventis om indkøb af Dupixent til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Dupixent og den eksisterende aftalepris på ciclosporin.

Konklusion per population

Patienter \geq 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling (P1)

Placebo er af Medicinrådet valgt som den relevante komparator til denne population.

Medicinrådet har vurderet, at Dupixent giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til denne population.

Behandling med Dupixent er forbundet med meromkostninger sammenlignet med placebo, med udgangspunkt i aftalepriser.

Amgros vurderer dog, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med Dupixent til denne population. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Dupixent som standardbehandling til P1.

Patienter \geq 18 år med svær AD (SCORAD $>$ 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet (P2)

Ciclosporin er af Medicinrådet valgt som relevant komparatorer til denne population.

Medicinrådet har vurderet, at Dupixent giver en **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med ciclosporin til denne population.

Behandling med Dupixent er forbundet med meromkostninger sammenlignet med ciclosporin, med udgangspunkt i aftalepriser.

Amgros vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med Dupixent til denne population. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet ikke anbefaler Dupixent som standardbehandling til P2.

Konklusion per population

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Anbefaling som standardbehandling
P1: Patienter \geq 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling	Placebo + optimeret lokalbehandling	Vigtig klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja
P2: Patienter \geq 18 år med svær AD (SCORAD > 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet	ciclosporin + optimeret lokalbehandling	Ikke dokumenterbar merværdi	Ingen evidens	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser (tabel 2-3) er baseret på AIP for Dupixent og ciclosporin. Aftalepriserne på Dupixent og ciclosporin påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på baggrund af AIP, er meromkostningerne for Dupixent mindre end i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med Dupixent + optimeret lokalbehandling (BSC) er forbundet med meromkostninger både i forhold til placebo + BSC og ciclosporin + BSC.

Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på Dupixent, mens hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger samt patientomkostninger har meget lille betydning for resultatet.

I tabel 2 illustreres de årlige meromkostninger ved behandling med Dupixent sammenlignet med hhv. placebo og ciclosporin.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger, per patient, per år, DKK, AIP

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, per patient, per år, DKK (AIP)
P1	Dupixent	Placebo	134.703
P2	Dupixent	Ciclosporin	114.516

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Dupixent som standardbehandling potentielt vil være høje. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Dupixent som standardbehandling til P1 og P2 vil være ca. 40 millioner DKK i år 1, ca. 80 millioner DKK i år 2, ca. 83 millioner DKK i år 3, ca. 85 millioner DKK i år 4, og ca. 85 millioner DKK i år 5 med AIP. Budgetkonsekvenserne er meget usikre. De estimerede budgetkonsekvenser fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Samlede budgetkonsekvenser per år for P1 og P2 sammenlignet med placebo og ciclosporin, MIO. DKK (AIP)

Budgetkonsekvenser (AIP)					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	45,5	91	94,5	97	97,5
Anbefales ikke	5,75	11,3	11,3	12	12
Total	39,75	79,7	83,2	85	85,5

Kontraktforhold

Amgros har indgået aftale med Sanofi-Aventis om indkøb af Dupixent. Aftalen trådte i kraft 5. januar 2018 og løber indtil 30. juni 2019 med mulighed for forlængelse i op til seks måneder.

DUPIXENT (DUPILUMAB)

ATOPISK EKSEM

AMGROS 23. november 2017

OPSUMMERING

Baggrund

Dupixent er et lægemiddel som har godkendt indikation til behandling af voksne patienter (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk dermatitis (AD), som er kandidater til systemisk behandling. Ca. 600 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Sanofi Genzyme.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementale omkostninger forbundet med behandling med Dupixent til to populationer:

- P1: Patienter ≥ 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling.
- P2: Patienter ≥ 18 år med svær AD (SCORAD > 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet.

For patienter i P1 sammenlignes behandling med Dupixent og optimeret lokalbehandling med optimeret lokalbehandling (BSC). For patienter i P2 sammenlignes behandling med Dupixent og optimeret lokalbehandling med behandling med ciclosporin og optimeret lokalbehandling.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP for ciclosporin og ikke reelle aftalepriser.

Inkrementale omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Dupixent sammenlignet med de to komparatorer.

- Sammenlignet med BSC (P1) er Dupixent forbundet med gennemsnitlige årlige meromkostninger per patient på ca. 134.703 DKK.
- Sammenlignet med ciclosporin er Dupixent forbundet med gennemsnitlige årlige meromkostninger per patient på 114.516 DKK.

Der er overordnet lav usikkerhed forbundet med meromkostningerne i analyserne.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Dupixent som standardbehandling vil være:

- Ca. 38 millioner DKK i år 1 og ca. 82 millioner DKK i år 5 for populationen, hvor Dupixent sammenlignes med BSC.
- Ca. 2 millioner DKK i år 1 og ca. 4 millioner DKK i år 5 for populationen, hvor Dupixent sammenlignes med ciclosporin.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Dupixent er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med hhv. BSC og ciclosporin. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Dupixent.

Liste over forkortelser

AD	Atopisk dermatitis
AIP	Apotekernes indkøbspris
BSC	Best supportive care
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SOC	Standard of care

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af Atopisk eksem	6
1.3.1 Behandling med Dupixent	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	13
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	13
3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	15
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	16

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.2 Amgros' estimater	18
4.2.1 Patientpopulation og markedsandel	19
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	20

5 Diskussion	22
---------------------	-----------

6 Referencer	23
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Sanofi-Aventis Denmark A/S
Handelsnavn:	Dupixent
Generisk navn:	Dupilumab
Indikation:	Voksne patienter (≥ 18 år) med moderat til vær atopisk dermatitis, som er kandidater til systemisk behandling
ATC-kode:	D11AH05

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	02-11-2017
Endelig ansøgning modtaget:	25-10-2017
Endelig rapport:	23-11-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	29 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Dupixent er indiceret til behandling af voksne patienter (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk dermatitis (AD), som er kandidater til systemisk behandling. Sanofi-Aventis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Dupixent og har den 02.11.2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Dupixent som standardbehandling på danske sygehuse til følgende to populationer: 1) Patienter ≥ 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling. 2) Patienter ≥ 18 år med svær AD (SCORAD > 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementale omkostninger forbundet med behandling af moderat til svær AD for patienter ≥ 18 år i form af de gennemsnitlige inkrementale omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Dupixent som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Dupixent + optimeret lokalbehandling med hhv. optimeret lokalbehandling og ciclosporin + optimeret lokalbehandling.

1.2 Patientpopulation

AD er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe. Sværhedsgraden af AD rangerer fra mild til svær og vurderes ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Moderat til svær AD er karakteriseret ved udtalt tørhed, erytem, infiltration, sår og likenisering. Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner (1). AD er karakteriseret ved perioder med akut opblussen, og derudover er et centralt symptom for AD en konstant kløe, der ved moderat til svær AD kan lede til udtalt søvnmangel (2) (3) (4). Ligeledes ses en øget prævalens af depression, angst og selvmordstanker (3) (5). Samlet set har AD-patienter med moderat til svær sygdom en markant forringet helbredsrelateret livskvalitet (6).

Samlet vurderes det, at 14 % af den voksne population i Danmark har AD i enten mild, moderat eller svær form [9]. Der foreligger ingen nutidige undersøgelser af prævalens og incidens af voksne AD-patienter i Danmark opdelt på sværhedsgrad. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 350 patienter i Danmark med svær, utilstrækkeligt behandlet AD. Derudover estimerer fagudvalget, at der er mellem 196 og 294 patienter med moderat AD. Incidensen er ca. 30 nye patienter per år. Derudover vurderer fagudvalget, at der er ca. 30 patienter årligt med svær AD og svær opblussen i deres eksem, som skal behandles med ciclosporin for at opnå hurtigt indsættende effekt.

1.3 Behandling af Atopisk eksem

1.3.1 Behandling med Dupixent

Indikation

Dupixent er indiceret til behandling af voksne patienter (≥ 18 år) med moderat til svær atopisk dermatitis (AD), som er kandidater til systemisk behandling (7).

Virkningsmekanisme

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13 signalering ved at binde specifikt til IL-4R α subunit. Dette inhiberer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved AD (7).

Dosering

Dupilumab gives som selvadministrerede subkutane injektioner i låret eller abdomen. Initial bolusdosis på 600 mg (2 x 300 mg), herefter vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge (7).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret hhv. optimeret lokalbehandling og ciclosporin + optimeret lokalbehandling (BSC) som komparatorer i sammenligningen med Dupixent + optimeret lokalbehandling.

1. TABEL 1: DEFINEREDE POPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
P1: Patienter \geq 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling	Optimeret lokalbehandling (BSC)
P2: Patienter \geq 18 år med svær AD (SCORAD > 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet	ciclosporin + optimeret lokalbehandling

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Dupixent for følgende populationer:

- Patienter \geq 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling
- Patienter \geq 18 år med svær AD (SCORAD > 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en gennemsnitlig tidshorisont på hhv. 16 uger og 52 uger.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Dupixent + optimeret lokalbehandling med behandling med hhv. optimeret lokalbehandling, herefter omtalt som BSC (P1) og ciclosporin + optimeret lokalbehandling (P2). Analysen vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser i denne afrapportering er baseret på AIP.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de to nævnte populationer (P1 og P2).

I modellen modtager patienterne lægemiddelbehandling i hele perioden, og modtager i tillæg behandling for periodisk opblussen af eksemet (flares) og bivirkninger som følge af lægemiddelbehandlingen.

Amgros' vurdering

Da overlevelse ikke er et relevant effektmål i sammenligningen af lægemidlerne for denne patientgruppe, jf. Medicinrådets protokol, vurderer Amgros, at modeltilgangen er repræsentativ for det naturlige sygdomsforløb for patienter med moderat til svær AD.

Amgros vurderer, at modeltilgangen er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab). Tidshorisonten i analysen er 52 uger for P1 og 16 uger for P2.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning, om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten for den kliniske merværdi er vurderet baseret på den længst mulige opfølgningstid for de to populationer. For P1 var opfølgningstiden 52 uger, mens opfølgningstiden for P2 var 16 uger. I og med at Dupixent er beregnet til længerevarende systemisk terapi, vurderer Amgros at det er relevant tidshorisonten for den økonomiske analyse af begge populationer (P1 og P2) er 52 uger.

Amgros godtager analysens perspektiv og ændrer tidshorisonten til 52 uger for begge populationer.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Omkostningerne inkluderet i modellen består af lægemiddelomkostninger knyttet til behandling samt hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger samt patientomkostninger. Dvs. at omkostningsanalysen er et estimat af de årlige omkostninger til lægemiddelbehandling samt det dertilhørende årlige ressourceforbrug for sundhedsvæsenet og patienten.

Ansøger antager, at Dupixent ikke vil medføre en ændring i omkostningerne til fugtighedscremer og hormoncremer (lokalbehandling) sammenlignet med de valgte komparatorer. Omkostninger til optimeret lokalbehandling er dermed ikke inkluderet i analysen.

Både Dupixent og ciclosporin er selvadministrerende behandlinger, hvorfor ansøger ikke antager, at vil være administrationsomkostningerne forbundet med lægemiddelindgivelsen.

Amgros vurdering

Omkostninger til optimeret lokalbehandling er meget begrænsede. Når der samtidig ikke antages at være forskel i ressourceforbruget til optimeret lokalbehandling mellem lægemidlerne, så er det rimeligt ikke at inkludere i analysen.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Enhedspris	Kilde
Dupixent	300 mg	1 stk.	DKK 5.013,00	DKK 5.013,00	Sanofi
Ciclosporin	100 mg	50 stk.	DKK 1.405,29	DKK 28,11	Medicinpriser.dk*

* Tilgået 24-10-2017, Ciclorin 100 mg

Dosering lægemiddelbehandling

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for Dupixent, som specificeres i Medicinrådets protokol. For ciclosporin har ansøger antaget en dosis på 2,5 mg/kg/dag fordelt på to doser, og en gennemsnitlig patientvægt på 80 kg. Ansøger har baseret estimatet på guidelines fra Dansk Dermatologisk Selskab, som anbefaler en dosis for ciclosporin på mellem 2,5 og 5 mg/kg/dag fordelt på 2 doser, samt at ved effekt trappes ned til laveste effektive dosis (2). Doseringen for lægemidlerne fremgår af tabel 3:

TABEL 3: DOSERING PER ÅR AF DUPIXENT OG CICLOSPORIN

Behandlingsregime	Dosis	Frekvens	Årligt antal enheder
Dupixent	Initial dosis: 600 mg (2*300 mg) Vedligeholdelsesdosis: 300 mg	Hver 14. dag	27 stk.
Ciclosporin	200 mg*	Dagligt	730 stk.

* Baseret på en gennemsnitlig patientvægt på 80 kg

Amgros' vurdering

Den anvendte dosis for Dupixent stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol.

Patienter med AD omfatter både mænd og kvinder, og derfor er den anvendte patientvægt i den høje ende af, hvad man kan forvente for en gennemsnitspatient i Danmark. Dog har ansøger anvendt den lavest anbefalede dosis for ciclosporin, hvilket må betragtes som et konservativt valg.

Amgros accepterer den valgte dosering.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Omkostningerne udgøres af omkostninger forbundet med kontrol af biokemiske mål samt omkostninger til behandling af opblussen af eksemet.

Ansøger har antaget, at en gennemsnitlig patient går til kontrol hver tredje måned. Estimatet bekræftes i interviews med to overlæger, der behandler patienter med AD. Det antages dermed, at en gennemsnitlig patient har fire kontrolbesøg per år, uanset hvilken behandling de modtager.

Ansøger har anvendt LIBERTY AD CHRONOS-studiet til at estimere de årlige tilfælde af opblussen per patientår (8). For BSC-armen blev der i gennemsnit registreret 0,77 tilfælde af opblussen per patient per år, mens der i Dupixent-armen i gennemsnit blev registreret 0,19 tilfælde af opblussen per patient per år. Det har ikke været muligt for ansøger at estimere antallet af tilfælde af opblussen for patienter i systemisk behandling. Derfor har ansøger antaget, at antallet af opblusninger for patienter i behandling med ciclosporin er lige gennemsnittet af de to andre behandlinger, dvs. 0,48 tilfælde af opblussen per patient per år. Det antages, at en opblussen er forbundet med et ambulant besøg på hospitalet.

Ansøger har anvendt DAGS-taksten BG50A (Ambulant besøg, pat. mindst 7 år) til både kontrolbesøg og behandling af en opblussen. Hospitalsomkostningerne fremgår af tabel 4.

TABEL 4: RESSOURCEFORBRUG FOR HOSPITALER, PER PATIENT PER ÅR

Behandlingsregime	Frekvens af kontrol, per år	Frekvens af opblussen, per år
Dupixent	4,00	0,19
Ciclosporin	4,00	0,48*
BSC	4,00	0,77

Kilde: Kliniske eksperter for frekvensen af kontrol; LIBERTY AD CHRONOS-studiet for frekvensen af opblussen (8).

* Antagelse.

TABEL 5: ENHEDSOMKOSTNINGER FOR KONTROL OG OPBLUSNINGER

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	DKK 672,00	DAGS, BG50A	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017

Amgros' vurdering

De estimerede frekvenser for kontrolbesøg virker rimelige, hvilket også valideres af klinikerne. Amgros vurderer, at det er rimeligt at anvende frekvenserne af opblusninger fra LIBERTY AD CHRONOS-studiet, da studiet direkte sammenligner effekten af Dupixent over for BSC. Amgros mener dog, at estimatet er forbundet med en del usikkerhed, da patientpopulationen i studiet ikke kan sammenlignes 1:1 med de to populationer i denne analyse. Studiet vurderer effekten af patienter med moderat til svær AD, som ikke har haft tilstrækkelig effekt med topiske steroider, hvor de to populationer i denne analyse dækker over patienter der enten ikke har haft tilstrækkelig effekt af systemisk behandling og/eller har en sværere grad af AD. Antallet af opblusninger per år i de to analyserede populationer vil således muligvis fravige de estimerede frekvenser.

Amgros mener, at det ikke er rimeligt at antage, at frekvensen for opblusninger ved behandling med ciclosporin er lig gennemsnittet for de to andre behandlinger, når dette valg ikke kan underbygges. Valget har dog meget lille betydning for det samlede resultat, og ansøger undersøger desuden betydningen ændring i denne parameter i en følsomhedsanalyse. Amgros foretager derfor ikke ændringer i dette estimat.

Amgros accepterer de valgte estimater

Tværsæktorielle omkostninger

Ansøger estimerer, på baggrund af LIBERTY AD CAFÉ-studiet (9), at 28 % af patienter, der behandles med Dupixent vil opleve af få en øjenbetændelse inden for det første år. Tre kliniske eksperter har estimeret, at ca. 10 % af disse patienter vil have behov for en øjenlægekonsultation (i alt 2,8 %). Ansøger antager ikke at øjenlægekonsultationen foregår inden for de første 16 uger af behandlingen. Omkostningerne forbundet med øjenbetændelse er illustreret i tabel 6.

TABEL 6: OMKOSTNINGER VED ØJENBETÆNDELSER FOR DUPIXENT PER PATIENT PER ÅR

Behandlingsregime	Antal årlige besøg per patient	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Dupixent	0,028	DKK 244,87	1. konsultation	FAS, Takstkort 14B

Amgros' vurdering

De valgte estimater virker rimelige. Estimerne har meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

Patientomkostninger

Ansøger antager, at et ambulant besøg eller et øjenlægebesøg i gennemsnit varer 2 timer inkl. tid til transport, ventetid på hospital eller hos speciallæge og selve konsultationen. Ansøger har anvendt Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger til at beregne patienternes tidsforbrug (10). Værdien af tid brugt på behandling er 182,72 kr. per time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er 100 kr. per ambulant besøg. Patientomkostningerne ved ambulante besøg og ved øjenlægebesøg, samt transportomkostninger illustreres i tabel 7, tabel 8 og tabel 9.

TABEL 7: PATIENTOMKOSTNINGER VED ANBULANT BEHANDLING PER ÅR

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Tidsforbrug per besøg	Samlet tidsforbrug per år	Enhedsomkostning per time
Dupixent	4,19	2 timer	8,38 timer	DKK 183,00
Ciclosporin	4,48	2 timer	8,96 timer	DKK 183,00
BSC	4,77	2 timer	9,54 timer	DKK 183,00

Kilde: Amgros' enhedsomkostninger.

TABEL 8: PATIENTOMKOSTNINGER VED ØJENLÆGEBESØG PER ÅR

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Tidsforbrug per besøg	Samlet tidsforbrug per år	Enhedsomkostning per time
Dupixent	0,028	2 timer	0,056 timer	DKK 183,00

Kilde: Amgros' enhedsomkostninger.

TABEL 9: TRANSPORTOMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Omkostning per besøg
Dupixent	4,19	DKK 100,00
Ciclosporin	4,48	DKK 100,00
BSC	4,77	DKK 100,00

Kilde: Amgros' enhedsomkostninger

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Patientomkostningerne har dog meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

2.2 Følsomhedsanalyser

Usikkerheden i analysen omfatter primært antal tilfælde af opblussen per år. Ansøger har derfor udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i de anvendte estimater for denne parameter.

Estimatet for antal tilfælde af opblussen per år er baseret fra et klinisk studie med en selekteret patientgruppe, der antages at være i bedre kontrol end mange af de patienter moderat/svær AD, der med de nuværende behandlingsmuligheder ikke er i tilstrækkelig kontrol. Ansøger har derfor udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor BSC-behandling i gennemsnit har 3 tilfælde af opblussen per år, og gruppen i ciclosporinbehandling i gennemsnit har 2 tilfælde af opblussen per år.

Ansøger har desuden udarbejdet en følsomhedsanalyse for P1, hvor raten af opblusninger er ens mellem de to behandlingsarme. Her sættes raten til 2,0 per år.

TABEL 10: FØLSOMHED FOR ÆNDRING I PROFYLAKTISK DOSIS FOR DUPIXENT OG BSC

Analyse	Ændring - beskrivelse	Ændring - værdi
1	Rater for opblusninger ændres for behandling med BSC og ciclosporin	BSC: 3,0 per år Ciclosporin: 2,0 per år
2	Rater for opblusninger ændres for behandling med Dupixent og BSC	BSC: 2,0 per år Dupixent: 2,0 per år

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Overordnet er der ikke særligt stor usikkerhed i analysens parametre. Den estimerede opblusningsrate er der forbundet med en del usikkerhed. Derfor vurderer Amgros, at følsomhedsanalyserne er relevante.

Amgros accepterer de valgte følsomhedsanalyser.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

- Tidshorizonten er 52 uger i analysen for Dupixent og BSC og 16 uger i analysen for Dupixent og ciclosporin.
- Der antages at være forskel i frekvensen af besøg på ambulatoriet mellem de tre behandlinger.
- Det antages at den gennemsnitlige patientvægt er 80 kg for patienter i ciclosporinbehandling.
- Det antages at behandling med Dupixent er forbundet med et forøget antal besøg ved en øjenlæge sammenlignet med de andre behandlinger.

For analysen hvor Dupixent sammenlignes med BSC (P1) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient per år på 134.703 DKK.

For analysen hvor Dupixent sammenlignes med ciclosporin (P2) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient per for 16 uger på 35.230 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyser præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP.

TABEL 11: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P1, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Dupixent	BSC	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	135.343	0	135.343
Hospitalsomkostninger	2.816	3.205	-389
Tværasektorielle omkostninger	7	0	7
Patientomkostninger	1.963	2.220	-257
Totale omkostninger	140.129	5.426	134.703

TABEL 12: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P2, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT FOR 16 UGER, DKK

	Dupixent	Ciclosporin	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	41.644	6.313	34.461
Hospitalsomkostninger	866	926	-60
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	600	642	-42
Totale omkostninger	43.110	7.881	35.230

3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

I det følgende præsenteres resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser.

TABEL 13: ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER, DUPIXENT VS. BSC

Følsomhedsanalyser		+/- Omkostninger
Ansøgers grundscenario – Dupixent vs. BSC		131.876
Rater for opblusninger ændres for behandling med BSC	3,0 per år	129.340
Rater for opblusninger ændres for behandling med Dupixent og BSC	2,0 per år	132.536

TABEL 14: ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER, DUPIXENT VS. CICLOSPORIN

Følsomhedsanalyser		+/- Omkostninger
Ansøgers grundscenario – Dupixent vs. ciclosporin		34.461
Rater for opblusninger ændres for behandling med ciclosporin	2,0 per år	33.478

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros vurderer overordnet, at ansøgers analyse giver et fint estimat af omkostningerne for de sammenlignede populationer. Amgros har derfor kun ændret følgende:

- Tidshorisonten for analysen af Dupixent og ciclosporin ændres til fra 16 uger til 52 uger.

For analysen hvor Dupixent sammenlignes med BSC (P1) resulterer Amgros' hovedanalyse ligeledes i gennemsnitlige meromkostninger per patient per år på 134.703 DKK.

For analysen hvor Dupixent sammenlignes med ciclosporin (P2) resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient per for 52 uger på 114.516 DKK.

Overordnet er meromkostningerne for Dupixent sammenlignet med de to komparatorer drevet af lægemiddelomkostningerne, og inklusion af andre omkostninger i analysen har meget lille betydning for analysens resultat. Ændringer de centrale forudsætninger har desuden meget lille betydning for det samlede resultat, som illustreret i ansøgers følsomhedsanalyser.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP.

TABEL 15: RESULTAT AF AMGROS' HOVEDANALYSE FOR P1, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Dupixent	BSC	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	135.343	0	135.343
Hospitalsomkostninger	2.816	3.205	-389
Tværasektorielle omkostninger	7	0	7
Patientomkostninger	1.963	2.220	-257
Totale omkostninger	140.129	5.426	134.703

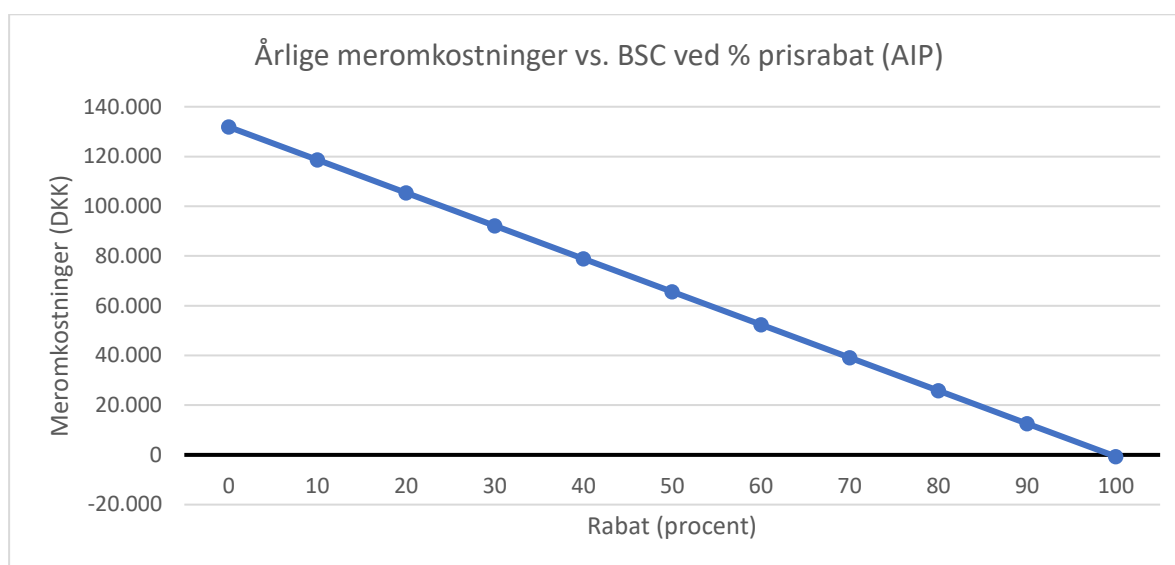
TABEL 16: RESULTAT AF AMGROS' HOVEDANALYSE FOR P2, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Dupixent	Ciclosporin	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	135.343	20.517	111.999
Hospitalsomkostninger	2.816	3.011	-195
Tværasektorielle omkostninger	7	0	7
Patientomkostninger	1.963	2.085	-122
Totale omkostninger	140.129	25.613	114.516

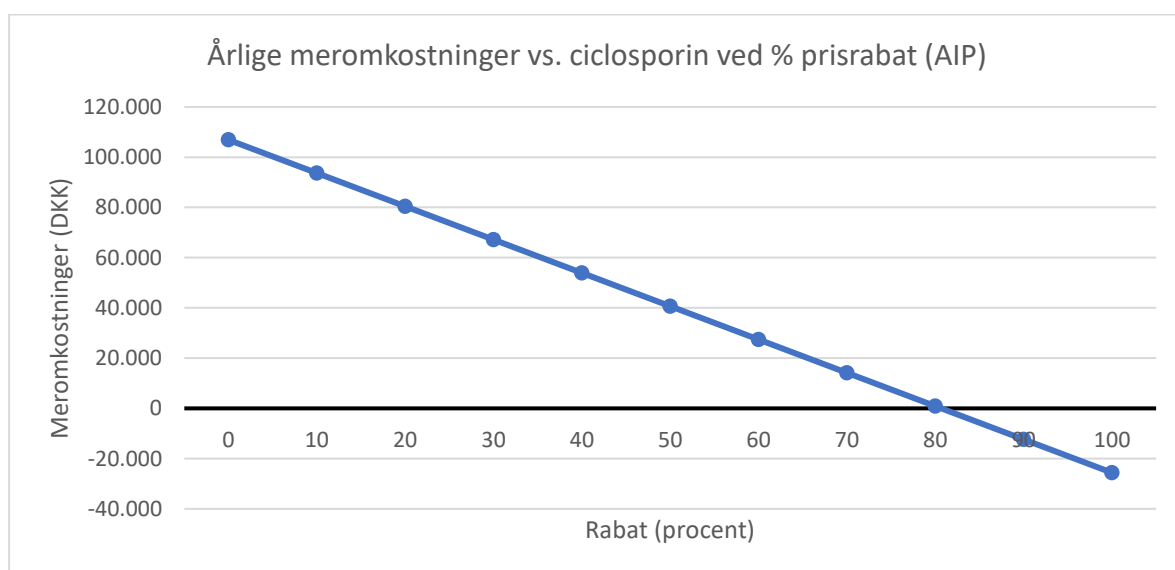
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Dupixent har på meromkostningerne har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer. Analysen tager udgangspunkt i de lægemiddelomkostninger, som er afrapporteret i afsnittet om lægemiddelomkostninger og ressourceforbrug. Lægemiddelomkostningerne for Dupixent reduceres gradvist indtil produktet leveres helt gratis af firmaet.

FIGUR 1: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT (AIP)



FIGUR 2: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT (AIP)



3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Medicinerådet har defineret den sammenlignede dosis for profylaktisk behandling med de tre sammenlignede lægemidler. Usikkerheden af meromkostningerne for behandling med Dupixent knytter sig derfor primært til doseringen for on-demand behandling. Estimerne er forbundet med meget stor usikkerhed. Følsomhedsanalyserne illustrerede dog, at variation i estimerne havde mindre betydning for det samlede resultat.

Da alle tre lægemidlerne er doseret efter patienternes vægt er der også usikkerhed forbundet med denne parameter jf. tidligere afsnit. En reduktion/øgning på 5 kg i patientvægten reducerer/øger meromkostningerne med ca. 25.000 kr. per år for Dupixent sammenlignet med de to komparatorer. Det virker ikke plausibelt at gennemsnitsvægten i Danmark er uden for dette interval, hvorfor en ændring i denne parameter har mindre lille betydning for resultatet

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne under antagelsen, at det samlede antal patienter til behandling med Dupixent er 350 patienter for P1 og 30 patienter for P2.

I analysen hvor Dupixent sammenlignes med BSC (P1), antager ansøger, at de 350 patienter starter behandlingen med Dupixent successivt og jævnt i løbet af de første 52 uger, således at alle 350 patienter er i behandling i uge 52.

I analysen hvor Dupixent sammenlignes med ciclosporin (P2), antager ansøger, at behandlingen startes successivt og jævnt over 16 uger, således at alle 30 patienter er i behandling i uge 16.

Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne fem år frem, hvor de i år 3, 4, og 5 regner med aftagende nettotilgang af patienter, således at nettotilgangen af patienter i år 5 er 0, svarende til "steady state". "Steady state" skal tolkes som, at antallet af nye patienter i behandling modsvarer af et tilsvarende antal patienter, som stopper med behandlingen. Ansøger antager, at 100 % af patienterne vil modtage Dupixent ved en anbefaling som standardbehandling, mens 10 % af patienterne vil modtage Dupixent uden en anbefaling som standardbehandling. Det estimerede antal patienter per år for de to populationer illustreres i tabel 17 og 18.

TABEL 17: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER PER ÅR FOR P1

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	350	380	400	410	410	Dupixent	35	38	40	41	41
BSC	0	0	0	0	0	BSC	315	342	360	369	369
Total	350	380	400	410	410	Total	350	380	400	410	410

TABEL 18: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER PER ÅR FOR P2

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	30	30	30	30	30	Dupixent	3	3	3	3	3
Ciclosporin	0	0	0	0	0	Ciclosporin	27	27	27	27	27
Total	30	30	30	30	30	Total	30	30	30	30	30

Ansøger har estimeret hele patientår hvert af de fem år med antagelse om et jævnt optag. Dette fremgår af tabel 19 og 20.

TABEL 19: ANSØGERS ESTIMIAT AF HELE PATIENTÅR PER ÅR FOR P1

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	178	194	204	209	209	Dupixent	18	38	58	79	79
BSC	0	0	0	0	0	BSC	160	156	146	130	130
Total	178	194	204	209	209	Total	178	194	204	209	209

TABEL 20: ANSØGERS ESTIMAT AF HELE PATIENTÅR PER ÅR FOR P2

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	15	15	15	15	15	Dupixent	2	2	2	2	2
BSC	0	0	0	0	0	BSC	13	13	13	13	13
Total	15	15	15	15	15	Total	15	15	15	15	15

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøger har antaget, at P1 omfatter 350 patienter, da dette estimat beskrives i Medicinrådets protokol. Dette estimat omfatter dog udelukkende patienter med svær AD. Fagudvalget har efterfølgende estimeret, at der i tillæg til de 350 patienter er mellem 196 og 294 patienter med moderat AD. Amgros mener derfor ikke det er retvisende at anvende 350 patienter som estimat for patientantallet i budgetkonsekvensanalysen. Amgros antager i stedet, at P1 i stedet omfatter 600 patienter. Da der er relativt stor spredning i estimatet for antal patienter med moderat AD belyser Amgros scenarierne i en følsomhedsanalyse. Ansøger har desuden antaget, at incidensen for P1 er 0 patienter år 1, hvilket ikke stemmer overens med estimerne i Medicinrådets protokol.

Ansøger har antaget, at P2 omfatter 30 patienter. Dette stemmer overens med estimerne i Medicinrådets protokol, hvorfor Amgros vurderer, at det er rimeligt at anvende som estimat.

Amgros vurderer, at det er rimeligt at antage et jævnt patientoptag i løbet af de enkelte år. Amgros vurderer dog, at ansøgers estimerede antal af hele patientår ikke er estimeret korrekt. For at imitere et jævnt optag af patienter har ansøger lavet half-cycle-corrections, således at antallet af fuldtidspatienter reelt bliver det halve af antallet af patienter det givne år. Ansøger har dog ikke inkluderet spill-over fra tidligere år således, at halvdelen af patienterne "forsvinder" i modellen. Dette fremgår også af tabel 18 og tabel 19, hvor det samlede antal patientår er væsentligt lavere end antallet af patienter, der reelt modtager behandling.

Amgros vurderer, at antagelserne for patientoptag er rimelige hhv. med anbefaling og uden anbefaling, da patientpopulationen primært omfatter patienter, som ikke har opnået tilstrækkelig effekt med nuværende standardbehandling.

Amgros vurderer, at ansøgers estimer ikke er retvisende for at estimere budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Dupixent som standardbehandling. Amgros har derfor selv estimeret budgetkonsekvenserne med estimer, som Amgros vurderer er mere retvisende.

4.2 Amgros' estimer

Amgros har korrigeret følgende estimer i forhold til ansøgers analyse:

- For analysen hvor Dupixent sammenlignes med BSC (P1) har Amgros antaget en patientpopulation på 600 patienter.
- Incidensen på 30 patienter inkluderes også år 1 for P1.
- Modellen korrigeres således at det estimerede antal fuldtidspatienter er retvisende sammenlignet med det samlede antal patienter.

4.2.1 Patientpopulation og markedsandel

Amgros' estimerede samlede patientantal og hele patientår fordelt over de to populationer præsenteres herunder.

TABEL 21: AMGROS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER FOR P1

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	630	660	680	690	690	Dupixent	33	65	68	69	69
BSC	0	0	0	0	0	BSC	315	342	360	369	369
Total	630	660	680	690	690	Total	630	660	680	690	690

TABEL 22: AMGROS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER FOR P2

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	30	30	30	30	30	Dupixent	3	3	3	3	3
Ciclosporin	0	0	0	0	0	Ciclosporin	27	27	27	27	27
Total	30	30	30	30	30	Total	30	30	30	30	30

TABEL 23: AMGROS ESTIMAT AF HELE PATIENTÅR PER ÅR FOR P1

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	321	645	670	685	690	Dupixent	33	65	67	69	69
BSC	0	0	0	0	0	BSC	288	580	603	616	621
Total	321	645	670	685	690	Total	321	645	670	685	690

TABEL 24: AMGROS ESTIMAT AF HELE PATIENTÅR PER ÅR FOR P2

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	15	30	30	30	30	Dupixent	2	3	3	3	3
BSC	0	0	0	0	0	BSC	13	27	27	27	27
Total	15	30	30	30	30	Total	15	30	30	30	30

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

TABEL 25: AMGROS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENNS FOR P1 MED ANBEFALING OG UDEN ANBEFALING (AIP), MIO. DKK

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	43,5	87	90,5	93	93,5	Dupixent	4,5	9	9	9,5	9,5
BSC	0	0	0	0	0	BSC	0,9	1,9	1,9	2	2
Total	43,5	87	90,5	93	93,5	Total	5,4	10,8	10,8	11,5	11,5

TABEL 26: AMGROS' ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENNSER VED DUPIXENT SOM STANDARDBEHANDLING FOR P1 (AIP)

Budgetkonsekvenser					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	43,5	87	90,5	93	93,5
Anbefales ikke	5,4	10,8	10,8	11,5	11,5
Total	38,1	76,2	79,7	81,5	81,5

TABEL 27: AMGROS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENNS FOR P2 MED ANBEFALING OG UDEN ANBEFALING (AIP), MIO. DKK

Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupixent	2	4	4	4	4	Dupixent	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4
BSC	0	0	0	0	0	BSC	0,05	0,51	0,1	0,1	0,1
Total	2	4	4	4	4	Total	0,35	0,5	0,5	0,5	0,5

TABEL 28: AMGROS' ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENNSER VED DUPIXENT SOM STANDARDBEHANDLING FOR P2 (AIP)

Budgetkonsekvenser					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	2	4	4	4	4
Anbefales ikke	0,35	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	1,65	3,5	3,5	3,5	3,5

For populationen, hvor Dupixent sammenlignes med BSC (P1) estimeres budgetkonsekvenserne til at være ca. 43 millioner DKK i år 1 og 93 millioner DKK i år 5.

For populationen, hvor Dupixent sammenlignes med ciclosporin (P2) estimeres budgetkonsekvenserne til at være ca. 2 millioner DKK i år 1 og ca. 4 millioner DKK i år 5.

Der er relativt stor usikkerhed forbundet med estimaterne for antallet af moderate patienter, som kategoriserer til behandling med Dupixent. Amgros har derfor udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor hhv. det øvre og det nedre estimat for patientantallet anvendes i tillæg til de 350 patienter med svær AD. Resultaterne præsenteres herunder.

TABEL 29: AMGROS FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK				
		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' grundscenario		38,1	76,2	79,7	81,5	81,5
Nedre estimat for antal moderate patienter	196 moderate AD patienter	34,8	70,2	73,2	74,9	75,6
Øvre estimat for moderate patienter	294 moderate AD patienter	40,8	82,0	84,9	86,7	87,2

Følsomhedsanalysen illustrerer, at budgetkonsekvenserne år 1 potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 3 millioner DKK i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes. År 5 vil budgetkonsekvenserne potentielt blive enten reduceret eller øget med ca. 6 millioner DKK i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes.

5 DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Amgros indkøber reelt ciclosporin til en lavere pris end AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle meromkostninger, der er forbundet med behandling af Dupixent sammenlignet med ciclosporin.

Behandling med Dupixent er forbundet med meromkostninger både i forhold til BSC og ciclosporin.

Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Dupixent. Hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger har alle meget lille betydning for resultatet.

Analysen af meromkostninger sker over et etårigt tidsperspektiv. Dupixent er beregnet som langtidsbehandling, og patienterne vil som udgangspunkt modtage lægemidlet indtil behandlingsophør pga. f.eks. bivirkninger, manglende effekt, død eller skift til et andet lægemiddel. Meromkostningerne beskrevet i analysen bør derfor betragtes som årlige meromkostninger forbundet med behandlingen.

6 REFERENCER

1. **Thomsen SF, Agner T.** Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. [Online] 2010. https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedssbladet/2010/maanedssblad_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#.
2. **Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C.** *Udregning og behandling af patienter med atopisk dermatitis.* 2014.
3. **Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al.** *Patient perspectives on the management of atopic dermatitis.* s.l. : J Allergy Clin Immunol., 2006. 118(1):226–32.
4. **Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al.** *Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults.* s.l. : Am Acad Dermatol., 2016. 4(3):491–8.
5. **Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC.** Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol.* 2004, 84(3):205–12.
6. **Lewis V, Finlay AY.** 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Investig Dermatology Symp Proc.* 2004, (2):169–80.
7. **EMA, European Medicines Agency.** *Summary of Product Characteristics, Dupixent (dupilumab).* s.l. : European Medicines Agency, 2017.
8. **Blauvelt A, Bruin-Weller M de, 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. *The Lancet.* 2017, 10;389(10086):2287–303.
9. **de Bruin-Weller, M., Thaçi, D., Smith, CH.** Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase . *Submitted for publication.*
10. **Amgros.** Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017.
11. **Mette Deleuran, Berit Carlsen, Simon Francis Thomsen, Elisabeth Holm, Charlotte Mørtz, Christian Vestergaard.** Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. *Dansk Dermatologisk Selskab.* [Online] 2014. [Citeret: 21. 11 2017.] <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>.

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af dupilumab til moderat til svær atopisk eksem

Handelsnavn	Dupixent
Generisk navn	Dupilumab
Firma	Sanofi-Aventis Denmark A/S
ATC-kode	D11AH05
Virkningsmekanisme	Dupilumab binder til IL-4 R α subunit på IL-4 og IL-13 receptorkomplekser og hæmmer IL-4 og IL-13 cytokininduceret respons og hermed frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE
Administration/dosis	Selvadministrerede subkutane injektioner i låret eller abdomen Initial bolusdosis på 600 mg (2 x 300 mg) Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge
EMA-indikation	Til voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som er kandidater til systemisk behandling
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	13.12.2017 13.12.2017 11526 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe og fagudvalgets sammensætning	Se bilag 1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at dupilumab til behandling af patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo, giver en **vigtig klinisk merværdi**. Evidensen vurderes at være lav.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab til behandling af voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin, giver en **ikke dokumenterbar merværdi**. Der

foreligger intet evidens grundlag, da der ingen data er for den valgte komparator (cyclosporin) på de præspecificerede effektmål i protokollen.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikke-alvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 6. Ikke dokumenterbar merværdi: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige data grundlag.

Om Medicinerådet:

Medicinerådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

AD:	Atopisk dermatitis/atopisk eksem
CHMP:	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CI:	Konfidensinterval
DLQI:	Dermatology Life Quality Index
EASI:	Eczema Area and Severity Index
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HR:	Hazard Ratio
IL:	Interleukin
IQR:	Interquartile range
LL:	Nedre grænse for 95 % konfidensinterval (lower limit)
NRS:	Peak Pruritus Numerical Rating Scale
OR:	Odds Ratio
RR:	Relativ Risiko
SCORAD:	SCORing Atopic Dermatitis
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	Topikale glukokortikoider
UL:	Øvre grænse for 95 % konfidensinterval (upper limit)

Indhold

1	Baggrund.....	5
2	Formål.....	6
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Klinisk merværdi	9
5.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo?	9
5.1.1	Gennemgang af studier	9
5.1.2	Resultater og vurdering for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo	13
5.1.3	Evidensens kvalitet	18
5.1.4	Konklusion for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo	19
5.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin?	19
5.2.1	Gennemgang af studier	19
5.2.2	Konklusion for dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin?	20
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	21
9	Referencer	21
10	Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	23
11	Bilag 2 - GRADE evidensprofiler.....	24
11.1	Cochrane Risk of Bias.....	24
11.2	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af dupilumab.....	26

1 Baggrund

Atopisk eksem

Atopisk dermatitis (AD) er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe [1]. Sværhedsgraden af AD rangerer fra mild til svær og vurderes ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Moderat til svær AD er karakteriseret ved udtalt tørhed, erytem, infiltration, sår og likenisering. Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2]. AD er karakteriseret ved perioder med akut opblussen, og derudover er konstant kløen et centralt symptom for AD, der ved moderat til svær AD kan lede til udtalt søvnmangel [2–4]. Ligeledes ses en øget prævalens af depression, angst og selvmordstanker [3][5]. Samlet set har AD-patienter med moderat til svær sygdom en markant forringet helbredsrelateret livskvalitet [6].

Patofysiologien af AD er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor den inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [7]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [8].

AD optræder hos 15-20 % af børn og unge og debuterer i 90 % af tilfældene før 5-årsalderen [1]. Hos størstedelen forsvinder eksemet i løbet af den tidlige skolealder, hvorimod en mindre del, anslået til ca. 30 %, vedbliver med at have eksem i voksenalderen [1]. Hos disse patienter har sygdommen ofte et kronisk, kompliceret forløb. Samlet vurderes det, at 14 % af den voksne population i Danmark har AD i enten mild, moderat eller svær form [9]. Der foreligger ingen nutidige undersøgelser af prævalens og incidens af voksne AD-patienter i Danmark opdelt på sværhedsgrad. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 350 patienter i Danmark med svær, utilstrækkeligt behandlet AD (se definition i 5.1.1) og 200-300 patienter med moderat, utilstrækkeligt behandlet AD med en incidens på 30 nye patienter per år. Derudover vurderer fagudvalget, at der er ca. 30 patienter årligt med svær AD og svær opblussen i deres eksem, som skal behandles med ciclosporin for at opnå hurtig indsættende effekt.

Nuværende behandling

Den nonfarmakologiske behandling af AD består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder irriteranter, infektioner og visse allergener. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader som en adjuverende behandling til den øvrige behandling af AD, da den hydrerer huden, forhindrer mikrofissurer, hudkløe og nedsætter behovet for topikalt glukokortikoid (TCS) [2].

Den farmakologiske behandling af AD sigter mod at forebygge episoder med opblussen (flares) samt, når sådanne episoder opstår, at afkorte perioden, indtil sygdommen igen er stabiliseret [1]. Behandlingen afhænger af AD-sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele. Som tillægsbehandling kan benyttes lysterapi [2].

TCS er førstevalg til behandling af moderat til svær AD. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige smøring med TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Som andetvalg, hvor TCS behandling har svigtet, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkningsprofilen, kan topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet.

Ved akut, svær opblussen kan det være nødvendigt at supplere lokalbehandling med systemisk immunnæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin. Grundet bivirkningsprofilerne kan orale glukokortikoider kun benyttes i kortere tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år per levetid. Ciclosporin anvendes i Danmark primært til patienter, der har svær AD (SCORAD > 50, se definition 5.1.2) og/eller er svært plaget af deres eksem (DLQI > 10, se definition i afsnit 5.1.2), og som derfor har brug for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling. Ciclosporin er den eneste systemiske behandling, der er godkendt til behandling af svær AD.

Såfremt lokalbehandling, eventuelt kombineret med lysterapi, har utilstrækkelig effekt, benyttes methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil til længerevarende systemisk behandling hos patienter med moderat til svær kronisk AD. Ingen af disse lægemidler er godkendt til behandling af AD, men har været anvendt i Danmark som standardbehandling over en længere årrække. Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidigt med den systemiske terapi. Optimeret lokalbehandling forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS og/eller TCI som beskrevet i ovenstående.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Dupilumab inhiberer IL-4- og IL-13-signalering ved at binde specifikt til IL-4R α -subunit. Dette inhiberer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved AD.

Dupilumab gives som selvadministrerede subkutane injektioner i låret eller abdomen. Initial bolusdosis på 600 mg (2 x 300 mg), herefter vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge [10]. Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af dupilumab sammenlignet med standardbehandling, med henblik på at vurdere om Medicinrådet skal anbefale ibrugtagning af dupilumab som standardbehandling til patienter med moderat til svær AD for de to populationer, der er specificeret i protokollen:

- Voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling
- Voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, der er kandidater til ciclosporinbehandling.

Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Sanofi, modtaget den 9. november 2017, og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros, danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit i den endelige ansøgning er valideret af Medicinrådet.

I denne rapport er flere af effektmålene opgjort som positive hændelser (f.eks. andel patienter der opnår en reduktion i deres eksemudbredelse og sværhedsgrad), som ikke lader sig kategorisere ved hjælp af de metoder der er angivet i Medicinrådets metodehåndbog for negative effektmål. Derfor er væsentlighedskriterierne i metodehåndbogen omregnet.

For positive effektmål er indplacering i effektmålsgrupper baseret på det komplementære (negative) effektmål (det vil sige, det modsatte af den hændelse, man er interesseret i). Foreløbig merværdikategori er efterfølgende bestemt baseret på 1 delt på grænsen for det tilsvarende negative effektmål; det betyder, at for et positivt effektmål, som modsvarer et alvorligt symptom vil en nedre konfidensgrænse $> 1/0,75 = 1,33$ betyde en stor merværdi, konfidensgrænse $> 1/0,90 = 1,11$ betyde en vigtig merværdi og $> 1/1,00 = 1,00$ betyde en lille merværdi.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 9. oktober 2017; dog har ansøger indsendt data for alvorlige uønskede hændelser (SAE) for klinisk spørgsmål 1 i stedet for alvorlige bivirkninger (SAR) som defineret i protokollen. Dette vurderes af fagudvalget at være uden betydning for kategorisering af den kliniske merværdi.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 fandt ansøger ingen effektestimater for de kritiske og vigtige effektmål for komparatoren (ciclosporin). Derfor er der intet datagrundlag for en statistisk eller narrativ sammenligning af ciclosporin med dupilumab. Klinisk spørgsmål 2 bliver på baggrund af datagrundlaget kun gennemgået narrativt.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier på dupilumab og den valgte komparator. Ansøger fandt fem publicerede artikler (fire kliniske studier), som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og kunne således besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. Medicinrådets sekretariat har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning. Nedenstående følger en gennemgang af de identificerede studier for hvert klinisk spørgsmål.

Voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling (klinisk spørgsmål 1)

Følgende studier samt subgruppe analyser blev identificeret og inkluderet af ansøger:

Dupilumab (dupilumab + TCS sammenlignet med placebo + TCS):

- Blauvelt A 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: 2287-2303 [11].
 - En subgruppe af patienter fra CHRONOS-studiet defineret som: patienter med moderat til svær AD der er utilstrækkelig kontrolleret med/ikke tåler ciclosporin, eller hvor ciclosporinbehandling ikke er medicinsk tilrådelig (EPAR) [12]. Denne subgruppe refereres fremover til som CHRONOS-CAFÉ.
- de Bruin-Weller et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) [13].
 - En subgruppe af patienter fra CAFÉ-studiet som tidligere har været behandlet med ciclosporin.

CHRONOS- og CAFÉ-studierne fremgår begge af European Medicines Agency (EMAs) Europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR) [12].

Resultaterne opgivet af ansøger fra CHRONOS- og CAFÉ-studierne stemmer overens med EPAR. For CAFÉ-studiet fremgår kun data for EASI-75 samt DLQI af EPAR, mens data for de øvrige effektmål i den endelige ansøgning stemmer overens med hovedpublikation af studiet [13].

Clinicaltrials.gov er konsulteret i forhold til studierne inklusions- og eksklusionskriterier samt præspecificerede effektmål.

Studierne karakteristika bliver gennemgået i afsnit 5.1.1.

Voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, der er kandidater til ciclosporinbehandling (klinisk spørgsmål 2)

Følgende studier blev identificeret og inkluderet af ansøger:

Dupilumab (dupilumab + TCS sammenlignet med placebo + TCS):

- de Bruin-Weller et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) [13].
 - En subgruppe af patienter fra CAFÉ-studiet som tidligere har været behandlet med ciclosporin.

Ciclosporin:

- Van Joost T et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: A multicentre placebo-controlled study. Br J Dermatol 1994; 130: 634-40 [14].
- Munro CS et al. Maintenance treatment with cyclosporine in atopic eczema. Br J Dermatol 1994; 130: 376-380 [15].
- Sowden JM et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338: 137-140 [16].
- Salek MS et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol.1993; 129: 422-30 [17].

Litteratursøgningen og screeningen identificerede et studie for dupilumab og tre studier for ciclosporin, publiceret i fire artikler. Alle ciclosporin-studierne er randomiserede og placebo-kontrollerede studier, hvor effekten af ciclosporin undersøges i patienter med svær AD. Studierne karakteristika bliver gennemgået i afsnit 5.2.1.

Foruden de ovennævnte studier på ciclosporin har fagudvalget overvejet at følgende artikel kunne være relevant for besvarelsen af det kliniske spørgsmål:

- Goujon C et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;(17) [18].

Patienterne i studiet afviger dog væsentligt fra patienterne defineret i protokollen ved at have moderat til svær AD i stedet for svær AD samt manglende optimeret lokalbehandling. På baggrund af dette har ansøger ekskluderet artiklen i deres litteraturudvælgelse. Fagudvalget er enig i ansøgers eksklusionsårsag og finder ikke, at studiet kan ligge til grund for sammenligning med dupilumab.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

5.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo?

Medicinrådet vurderer, at dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, giver en **vigtig merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidens kvalitet).

5.1.1 Gennemgang af studier

Studiekarakteristika og population

I sammenligningen af dupilumab med placebo indgår de to identificerede studier; LIBERTY AD CHRONOS og LIBERTY AD CAFÉ.

LIBERTY AD CHRONOS, herefter **CHRONOS (NCT02260986)**: CHRONOS-studiet fra 2017 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie med en opfølgningstid på 52 uger. 740 patienter med moderat til svær AD blev randomiseret i en ratio på 3:1:3 til at modtage dupilumab ugentligt, dupilumab hver anden uge eller placebo. Alle patienter modtog optimeret lokalbehandling. Kun behandlingsarmen med dupilumab hver anden uge indgår i Medicinrådets vurdering, da dette er den EMA-godkendte dosering.

LIBERTY AD CAFÉ, herefter **CAFÉ (NCT02755649)**: CAFÉ-studiet fra 2017 er et dobbeltblindet, fase 3, kontrolleret, randomiseret studie med en opfølgningstid på 16 uger. 325 patienter med svær AD blev randomiseret i en ratio på 1:1:1 til at modtage dupilumab ugentligt, dupilumab hver anden uge eller placebo. Alle patienter modtog optimeret lokalbehandling. Kun behandlingsarmen med dupilumab hver anden uge indgår i Medicinrådets vurdering.

I tabellen herunder listes de patientkarakteristika for placebogrupeerne, som anses for væsentlige i forhold til vurderingen af den kliniske effekt. I de to studier er der ikke afgørende forskelle i patient-karakteristika mellem placebo- og dupilumab behandlingsgruppen. Fagudvalget bemærker, at der er flere patienter i CHRONOS-studiet der har asiatisk oprindelse end der er i dansk kontekst. Det er fagudvalgets erfaring, at disse patienter generelt har sværere ved at opnå tilstrækkelig effekt af behandling, og det forventes derfor

at give en lille underestimering af effekten. Desuden bemærker fagudvalget, at der er væsentlig færre patienter, der tidligere er behandlet med methotrexat og azathioprin i CAFÉ-studiet end i dansk kontekst, men derimod er der væsentlig flere, der er behandlet med ciclosporin. Disse afvigelser forventes ikke at påvirke tiltroen til effektestimaterne fra studierne.

Baseline karakteristika	CHRONOS (placebo, n = 315)	CAFÉ (placebo, n = 108)
Eksem sværhedsgrad	Moderat til svær	Svær
Etnicitet		
-Kaukasisk	66%	96,3%
-Asiatisk	26%	1,9%
-Sort eller afroamerikaner	6%	0%
-Andre	2%	1,9%
Utilstrækkelig effekt af lokalbehandling	Ja	Ja
Utilstrækkelig effekt af systemisk behandling/intolerance for systemisk behandling	Kun subgruppe på ca. 20% (CHRONOS-CAFÉ)	Ja
TCI/TCS tilladt i studiet	Ja	Ja
Alder, median (interquartile range (IQR)), år	34,0 (25-45)	37,5 (29,0-49,0)
Sygdomsvarighed, median (IQR)	26,0 (17-38)	28,5 (19,5-40,0)
SCORAD score, median (IQR)	64,1 (55,9-76,1)	67,5 (58,5-76,6)
EASI score, median (IQR)	29,6 (22,2-40,8)	31,7 (24,2-40,7)
Tidligere anvendt systemisk immunosuppressiv behandling	Ikke oplyst	77,8%
-Methotrexat		6,5%
-Azathioprin		5,6%
-Ciclosporin		66,7%
Peak pruritus NRS score, median (IQR)	7,6 (6,3-8,6)	6,9 (4,9-8,1)
DLQI score, median (IQR)	14 (9,0-20,0)	13,0 (7,0-19,5)

Fagudvalget bemærker, at der for CHRONOS foreligger data fra både 16 og 52 uger, mens der for CAFÉ-studiet kun foreligger data ved 16 uger. Fagudvalget finder en vurdering på begge tidspunkter nødvendig for vurderingen af klinisk merværdi. Desuden er inklusions- og eksklusionskriterier ikke ens i studierne, og den definerede population i protokollen er forskellig fra populationen i de inkluderede studier.

Følgende population er defineret i protokollen (refereres herefter til som den behandlingsrefraktære population):

”Patienter \geq 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling.

Utilstrækkelig effekt af eksisterende behandling er defineret som: Ikketilfredsstillende effekt efter \geq 2 måneders behandling med methotrexat i højeste tolererede dosis (tablet eller subkutan injektion) og én yderligere behandling (azathioprin, ciclosporin eller mycophenolat mofetil).

Patienter, der ikke tåler systemisk behandling, defineres som: Patienter med uacceptable bivirkninger, eller hvor der foreligger kontraindikation mod de klassiske systemiske behandlinger”.

Fagudvalget bemærker følgende forskelle i studierne i forhold til den behandlingsrefraktære population i protokollen:

CHRONOS-studiet: Inkluderer patienter med moderat til svær AD der har utilstrækkelig effekt af lokalbehandling. Patienterne har derfor, i modsætning til den behandlingsrefraktære population, ikke fejlet på systemisk behandling. Fagudvalget vurderer, at patienterne i dette studie ikke samlet set kan betragtes som behandlingsrefraktære, og effektestimaterne fra dette studie vil medføre en vis overestimering af effekten i den behandlingsrefraktære målpopulation defineret i protokollen. Dette begrundes i fagudvalgets erfaring med, at patienter, der tidligere har fejlet på én konventionel systemisk behandling, generelt har mindre sandsynlighed for at opnå effekt af efterfølgende konventionel systemisk behandling. Ansøger har desuden leveret en subgruppe-analyse fra CHRONOS, der udgør ca. 1/5 af patienter i studiet. Disse patienter ligner patienterne inkluderet i CAFÉ-studiet (utilstrækkelig effekt af ciclosporin eller hvor ciclosporin behandling enten ikke tåles eller ikke er medicinsk tilrådelig) og dermed tættere på definitionen af den behandlingsrefraktære population end de øvrige CHRONOS patienter. Subpopulationen kaldes herefter **CHRONOS-CAFÉ** og er beskrevet i EPAR [12]. Dataene fra CHRONOS-CAFÉ bliver anvendt til at argumentere for langtidseffekten for den behandlingsrefraktære population, da data fra CAFÉ-studiet kun rapporteres ved 16 uger. Data fra CHRONOS-CAFÉ ligger ikke til grund for evidensvurderingen eller merværdikategoriseringen, da datagrundlaget er for lille (21 patienter i dupilumab-armen).

CAFÉ-studiet: Inkluderer patienter med svær AD der enten har utilstrækkelig effekt af ciclosporin, eller hvor behandling enten ikke tåles eller ikke er medicinsk tilrådelig. Patienterne kan derfor betragtes som behandlingsrefraktære på én systemisk behandling. Det bemærkes, at patienterne ikke har fejlet på to systemiske behandlingsalternativer, hvilket er fagudvalgets definition på behandlingsrefraktær. Derudover har patienterne alle svær AD, mens den behandlingsrefraktære population er defineret som havende moderat til svær AD. Fagudvalget bemærker, at alle patienterne i studiet har svær AD, hvilket kan medføre en underestimering af effekten i forhold til den behandlingsrefraktære population (moderat til svær AD). Ansøger har desuden indsendt en subgruppe-analyse fra CAFÉ, der kun inkluderer de patienter, der tidligere er behandlet med ciclosporin. Der foreligger kun data for effektmålet EASI-75, som ikke afviger fra de øvrige patienter i studiet (31,6 procentpoint flere patienter i dupilumab behandlingsarmen opnår en 75% reduktion). Dette indikerer, at disse patienter har samme effekt af dupilumabbehandling, som de øvrige patienter i CAFÉ-studiet. Subpopulationen beskrives ikke yderligere i denne vurderingsrapport og ligger ikke til grund for hverken evidensvurdering eller merværdikategoriseringen, da subpopulationen ikke afviger fra den samlede studiepopulation.

Overordnet vurderer fagudvalget, at der for de to studier er to væsentlige forskelle i inklusionskriterierne:

- Forudgående behandling: CAFÉ-studiet inkluderer kun patienter, der enten har utilstrækkelig effekt af ciclosporin, eller hvor behandling enten ikke tåles eller ikke er medicinsk tilrådelig. I CHRONOS stilles der kun krav til, at patienter skal have utilstrækkelig effekt af lokalbehandling.
- AD sværhedsgrad: CAFÉ-studiet inkluderer kun patienter med svær AD, mens CHRONOS inkluderer patienter med moderat til svær kronisk AD.

På baggrund af ovenstående ønsker fagudvalget at fremhæve følgende:

- Overordnet finder fagudvalget, at CAFÉ-populationen er mest sammenlignelig med den behandlingsrefraktære population, og at der ikke med rimelighed kan forventes væsentlige forskelle i de to populationers respons på dupilumabbehandling, da populationernes sværhedsgrad af AD er tilnærmelsesvis ens.
- CHRONOS medtages i merværdi kategorisering til trods for, at en vis overestimering af effekten forventes, da studiet bidrager med information om den længerevarende effekt af dupilumabbehandling (vurderet ved 52 uger), som findes særlig essentiel grundet sygdommens kroniske natur.

Samlet vurderer fagudvalget, at afvigelsen mellem populationen i de kliniske studier og det kliniske spørgsmål ikke forhindrer en vurdering af dupilumabs kliniske merværdi på baggrund af de tilgængelige studiedata. Til gengæld vurderer fagudvalget, at de to studiepopulationer afviger tilstrækkeligt fra hinanden til, at der kan udarbejdes en metaanalyse, og dette er i overensstemmelse med den endelige ansøgning.

Nedenstående viser tabellen, hvilke kritiske og vigtige effektmål der indgår i de udvalgte studier samt CHRONOS-CAFÉ-subgruppen.

	CHRONOS	CHRONOS-CAFÉ	CAFÉ
<i>Dataanalyse</i>	<i>ITT*</i>	<i>ITT*</i>	<i>ITT*</i>
<i>Population (n)</i>	<i>Dupilumab, n =106 Placebo, n = 315</i>	<i>Dupilumab, n = 21 Placebo, n = 59</i>	<i>Dupilumab, n = 107 Placebo, n = 108</i>
<i>Kritiske effektmål</i>	<i>Eksemudbredelses og sværhedsgrad:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Andel patienter der opnår EASI-75</i> <i>Bivirkninger:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Alvorlige bivirkninger</i> • <i>Kvalitativ vurdering af bivirkninger</i> <i>Livskvalitet:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DLQI</i> 	<i>Eksemudbredelses og sværhedsgrad:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Andel patienter der opnår EASI-75</i> 	<i>Eksemudbredelses og sværhedsgrad:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Andel patienter der opnår EASI-75</i> • <i>Andel patienter der opnår SCORAD-50</i> <i>Bivirkninger:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Alvorlige bivirkninger</i> • <i>Kvalitativ vurdering af bivirkninger</i> <i>Livskvalitet:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DLQI</i>
<i>Vigtige effektmål</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kløe</i> • <i>Episoder med opblussen</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kløe</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kløe</i>
<i>Opfølgningstid</i>	<i>52 uger</i>	<i>52 uger</i>	<i>16 uger</i>

*Dataanalysen er foretaget på baggrund af full analysis set, der inkluderer alle randomiserede patienter tilsvarende intention to treat. Alvorlige bivirkninger er beregnet ud fra safety analysis set (patienter skal have modtaget behandling for at indgå i analysen).

For CHRONOS-studiet er effektmålene opgjort efter 16 og 52 uger, mens de for CHRONOS-CAFÉ-subpopulationen er opgjort efter 52 uger. Data fra CAFÉ-studiet er kun opgjort efter 16 uger. I både CHRONOS- og CAFÉ-studiet modtog patienterne optimeret lokalbehandling i tillæg til enten dupilumab eller placebo. Det kritiske effektmål eksemudbredelses- og sværhedsgrad måles ved andel af patienterne der fra baseline opnår en 75 % reduktion på EASI-score (EASI-75), samt andel patienter, der opnår en 50 % reduktion fra baseline på SCORAD-score (SCORAD-50). Det kritiske effektmål livskvalitet er opgjort med det sygdomsspecifikke måleredskab DLQI. Herudover indgår kløe og episoder med opblussen som vigtige effektmål.

Ifølge protokollen ønskes data opgjort ved både 16 og 52 uger. Ved 16 uger foreligger der data fra både CHRONOS- og CAFÉ-studierne. CAFÉ-studiet vil primært blive taget i betragtning ved vurdering af den kliniske merværdi ved 16 uger, da disse patienter vurderes at ligge tættest på den definerede population i protokollen (se ovenstående). Ved 52 uger foreligger der kun data fra CHRONOS-studiet, som ligger til grund for både kategoriseringen af klinisk merværdi samt evidensens kvalitet ved 52 uger. Desuden bliver data fra CHRONOS-CAFÉ gennemgået narrativt for at argumentere for langtidseffekten i den behandlingsrefraktære population.

5.1.2 Resultater og vurdering for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Effektmålene er ønsket opgjort efter både 16 og 52 uger for at opfange, hvor hurtigt effekten indsætter, samt hvorvidt effekten er vedvarende eller aftager over tid. Særligt den vedvarende effekt findes essentiel grundet sygdommens kroniske natur. Som følge deraf beror kategoriseringen af den kliniske merværdi på længst mulig opfølgningstid for det enkelte effektmål. Endeligt vil den samlede kliniske merværdi af dupilumab baseres på en tidshorisont svarende til 52 uger.

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (kritisk)

Effekten af dupilumab på eksemudbredelses- og sværhedsgrad opgøres ved anvendelse af de standardiserede måleinstrumenter EASI og SCORAD.

EASI-75 – andel af patienter der opnår en 75% reduktion i deres EASI score

EASI er et måleinstrument baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, afskrabninger og likenisering. EASI-75 angiver andelen af patienter, der har en forbedring på minimum 75 % på skalaen i forhold til deres baseline.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		<u>16 uger:</u> CHRONOS: 45,7 procentpoint CAFÉ: 33 procentpoint <u>52 uger*:</u> CHRONOS: 43,6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	<u>16 uger:</u> CHRONOS 2,97 [2,34; 3,77] CAFÉ: 2,11 [1,53; 2,93] <u>52 uger*:</u> CHRONOS: 2,84 [2,20; 3,67]
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Evidensen er af høj kvalitet ved 16 uger og moderat kvalitet ved 52 uger. Samlet vurderes evidensen at være af moderat kvalitet.		

Tablet for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. LL = nedre grænse for 95% konfidensintervallet. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra den endelige ansøgning, som indgår i Medicinerådets vurdering. *CHRONOS-CAFÉ-subgruppen viste efter 52 uger, at 33,8 procentpoint flere patienter opnåede en 75% reduktion i deres EASI-score med en relativ effektforskel på 2,81 [1,44; 5,50]. Subgruppen ligger ikke til grund for vurderingen af den kliniske merværdi, da datagrundlaget er for lille.

Resultaterne fra begge studier viste sammenlignelige effektestimater ved 16 og 52 uger. Dog er effekten større i CHRONOS-studiet, hvilket formentlig reflekterer, at patienterne ikke i samme grad er behandlingsrefraktære som i CAFÉ-studiet.

Da CAFÉ-populationen er mest sammenlignelig med den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, anvendes data fra CAFÉ-studiet til kategorisering af dette effektestimater ved 16 uger, mens data fra CHRONOS-studiet anvendes ved 52 uger. I alt 33/43,6 procentpoint flere patienter i dupilumab behandling opnår en 75 % reduktion i deres EASI-score efter henholdsvis 16/52 uger versus placebo. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. De relative effektestimater efter 16/52 uger lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse ikke overskrider 1,33.

Resultaterne fra CHRONOS-CAFÉ-subgruppen indikerer en langtidseffekt (52 uger) hos den behandlingsrefraktære population, der ligger væsentligt over det prædefinerede mål for den mindste kliniske relevante forskel på 10 procentpoint.

Overordnet vurderer fagudvalget, at resultaterne fra CHRONOS-CAFÉ subgruppen (52 ugers opfølgning) samt CAFÉ-studiet (16 ugers opfølgning) bedst reflekterer de effekter, der vil forventes i den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen. Da CHRONOS-CAFÉ-subgruppe analysen er baseret på meget få patienter (21 patienter i dupilumabbehandling), vurderer fagudvalget dog, at det metodisk ikke kan ligge til grund for vurdering af den kliniske merværdi.

SCORAD-50 – andel af patienter der opnår en 50% reduktion i deres SCORAD-score

SCORAD evaluerer sygdommens sværhedsgrad baseret på arealet og sværhedsgraden af objektivt vurderet rødme, ødem, skorpedannelse, afskrab, likenisering og tørhed samt patientens subjektive vurdering af kløe og manglende søvn. SCORAD giver en mere helhedsorienteret bedømmelse af sygdomsbyrden end EASI. SCORAD-50 angiver den andel af patienterne der opnår en reduktion på minimum 50 % i deres score i forhold til baseline.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	17,5 procentpoint		<u>16 uger:</u> CAFÉ: 40,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	2,56 [1,81; 3,62]
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Evidensen er af moderat kvalitet ved 16 uger.		

Der er kun data fra CAFÉ-studiet for effektmålet SCORAD-50, da SCORAD i CHRONOS-studiet blev opgjort som en gennemsnitlig reduktion fra baseline. Vurderingen af den kliniske merværdi er derfor baseret på data fra CAFÉ-studiet efter 16 uger. På baggrund af store ligheder og stærk korrelation mellem SCORAD- [19] og EASI-måleinstrumenterne forventes effektestimateret for SCORAD-50 ved 16 uger, at vedligeholdes til 52 uger. Den væsentligste forskel på EASI og SCORAD er, at SCORAD også indeholder scoring af kløe og søvnmangel. Da effekten på kløe vedligeholdes fra 16 til 52 uger (se nedenstående), understøtter dette ovenstående vurdering.

I alt 40,5 procentpoint flere patienter i dupilumabbehandling opnår en 50% reduktion i deres SCORAD score i løbet af 16 uger. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for den mindste klinisk relevante forskel på 17,5 procentpoint. Det relative effektestimat lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse ikke overskrider 1,33.

Samlet vurderer fagudvalget på baggrund af data for EASI-75 og SCORAD-50, at dupilumab har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår reduktion i eksemudbredelses- og sværhedsgrad ved 16 og 52 uger. På trods af, at resultaterne fra CHRONOS-studiet vurderes at overestimere effekten i målpopulation som defineret i protokollen, vurderer fagudvalget på baggrund af størrelsesordenen af effekten, at kategoriseringen er troværdig.

Bivirkninger (kritisk)

Alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	2 procentpoint		<u>16 uger:</u> CAFÉ*: 0 procentpoint <u>52 uger</u> CHRONOS: -1,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	<u>16 uger</u> CAFÉ 1,01 [0,14; 7,04] <u>52 uger</u> CHRONOS 0,72 [0,24; 2,10]
Evidensens kvalitet	Evidensen er af lav kvalitet ved 52 uger		

*Resultater fra CAFÉ-studiet tages ikke i betragtning ved kategoriseringen af bivirkninger, jf. protokollen.

Fagudvalget baserer kategorisering af alvorlige bivirkninger på data fra alvorlige hændelser. Alvorlige bivirkninger vurderes, jf. protokollen, kun efter 52 uger, da dette reflekterer anvendelsen af dupilumab til langtidsbehandling. Forekomsten af alvorlige bivirkninger i den prædefinerede behandlingsrefraktære population forventes at være sammenlignelig med forekomsten i CHRONOS-populationen. Generelt noterer fagudvalget, at der er meget få alvorlige hændelser i dupilumab gruppen efter 52 ugers behandling, hvilket ikke giver anledning til ekstraordinær bekymring i forhold til den langsigtede bivirkningsprofil. Den absolutte forskel overskrider ikke kravene til den mindste kliniske relevante forskel, idet 1,5 procentpoint færre patienter i dupilumabbehandling oplever alvorlige bivirkninger. Ved sammenligning af den relative effektforskel opnås samtidig ikke en klinisk merværdi, da den øvre grænse for konfidensintervallet overstiger 1. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at dupilumab **ingen klinisk merværdi** har sammenlignet med placebo hvad angår alvorlige bivirkninger.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Produktresuméet for dupilumab blev brugt som udgangspunkt for en kvalitativ gennemgang af dupilumabs bivirkningsprofil.

Generelt er der få bivirkninger ved dupilumabbehandling, og de fleste bivirkninger vurderes som milde. F.eks. ses almindelige bivirkninger som hovedpine og lokale injektionsreaktioner.

Fagudvalget bemærker, at patienterne i dupilumab behandling hyppigere oplever konjunktivitis. Det fremgår af studierne, at konjunktivitis generelt er af mild til moderat grad, og kan håndteres med lokal øjenbehandling.

Overordnet vurderer fagudvalget at der er få bivirkninger, som alle er håndterbare.

Livskvalitet (kritisk)

I studierne er livskvalitet målt med det sygdomsspecifikke instrument DLQI. DLQI vurderer påvirkningen af AD-symptomer og behandling heraf på patientens helbredsrelaterede livskvalitet. DLQI blev specielt udviklet til at vurdere livskvaliteten i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI vurderer relevante elementer som symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	4 point	<u>16 uger:</u> CHRONOS: -4,2 point CAFÉ: -5,0 point <u>52 uger:</u> CHRONOS: -4,2 point
Evidensens kvalitet	Evidensen er af moderat kvalitet ved 16 uger og lav kvalitet ved 52 uger. Samlet vurderes evidensen at være af lav kvalitet.	

Resultaterne fra CHRONOS-studiet viste sammenlignelige effektestimater ved 16 og 52 uger (-4,2 point reduktion til begge tidspunkter). CAFÉ-studiet viste et effektestimater efter 16 uger, der ikke var væsentligt forskelligt fra estimatet i CHRONOS (-5,0 point reduktion). Dette indikerer, at forbedringen i livskvalitet er ensartet uafhængig af sværhedsgraden af AD.

Da CAFÉ-populationen er bedst sammenlignelig med den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, anvendes dette effektestimater primært til kategorisering ved 16 uger, mens CHRONOS anvendes ved 52 uger.

Det absolutte effektestimater for livskvalitet målt ved DLQI efter 16 og 52 uger lever lige op til kravene for den mindste klinisk relevante forskel. Det bemærkes dog, at patienterne i dupilumabbehandling opnår en DLQI < 5, hvilket vurderes som værende en god helbredsrelateret livskvalitet. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at den kliniske merværdi for det kritiske effektmål livskvalitet er **vigtig**.

Kløe (vigtig)

Kløe måles i studierne ved peak pruritus NRS, der er et valideret instrument, som patienterne bruger til at rapportere maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer. Score ligger mellem 0-10, hvor en høj score indikerer en højere sværhedsgrad. Reduktion på 3 point betragtes som en signifikant forbedring. Den mindste klinisk relevante forskel er fremsat til at være en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienterne, der opnår en reduktion på mindst 3 point.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		<u>16 uger:</u> CHRONOS: 37,9 procentpoint CAFÉ: 31,4 procentpoint (4 point reduktion) <u>52 uger*</u> CHRONOS: 40,1 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	<u>16 uger:</u> CHRONOS: 2,37 [1,88; 2,97] CAFÉ: 3,20 [1,85; 5,55] (4 point reduktion) <u>52 uger*</u> CHRONOS: 3,56 [2,54; 5,01]
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Evidensen er af høj kvalitet ved 16 uger og moderat kvalitet ved 52 uger. Samlet vurderes evidensen at være af moderat kvalitet.		

*CHRONOS-CAFÉ-subgruppen viste efter 52 uger, at 29,1 procentpoint flere patienter i dupilumabbehandling opnåede en reduktion i kløe på mindst 3 point med en relativ risiko på 3,11 [1,38; 6,99]. Subgruppen ligger ikke til grund for vurderingen af den kliniske merværdi, da datagrundlaget er for lille.

Studierne opgiver ændring i kløe som andel af patienter, der opnår en reduktion på mindst 3 eller 4 point i hhv. CHRONOS- og CAFÉ-studierne. Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, der opnår en reduktion på mindst 3 eller 4 point, er sammenlignelige måder at opføre reduktion i kløe på.

Da CAFÉ-populationen er bedst sammenlignelig med den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, anvendes dette effektestimat primært til kategorisering ved 16 uger, mens CHRONOS anvendes ved 52 uger.

I alt 31,4/40,1 procentpoint flere patienter i dupilumabbehandling opnår en reduktion i kløe på mindst 4 point/3 point reduktion efter 16/52 uger. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 10 procentpoint. Det relative effektestimat efter 16/52 uger lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse ikke overskrider 1,33.

Resultaterne fra CHRONOS-CAFÉ-subgruppen indikerer en langtidseffekt (52 uger) på kløe hos den behandlingsrefraktære population, der ligger væsentligt over det prædefinerede mål for den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Med samme rationale som for EASI-75 vurderer fagudvalget, at data fra CHRONOS-CAFÉ-subgruppen ikke metodisk kan ligge til grund for vurdering af den kliniske merværdi. På trods af at resultaterne fra CHRONOS ved uge 52 vurderes at overestimere effekten i den behandlingsrefraktære målpopulation som

defineret i protokollen, vurderer fagudvalget på baggrund af størrelsesordenen af effekten, at kategorisering er troværdig.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at dupilumab har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår reduktion i kløe.

Episoder med opblussen i sygdom

Opblussen defineres som sygdomsforværring, der kræver optrapning eller intensivning af behandling.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		52 uger: CHRONOS: -27,6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	0,33 [0,20; 0,54]
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Evidensen er af moderat kvalitet ved 52 uger.		

Der er kun data fra CHRONOS-studiet, hvor episoder med opblussen i sygdom var foruddefineret som et effektmål. I CAFÉ-studiet var episoder med opblussen ikke opgjort som effektmål, men er opgjort af ansøger på baggrund af uønskede hændelser indrapporteret af investigator. Episoder med opblussen var ikke på forhånd defineret som et effektmål med tilhørende definition af hvad der udgjorde en episode med opblussen, og hvordan disse data skulle indsamles. Derfor beror kategorisering af klinisk merværdi for episoder med opblussen på effekttestimat ved 52 uger fra CHRONOS-studiet.

I alt 27,6 procentpoint færre patienter i dupilumabbehandling oplever en eller flere episoder med opblussen i løbet af 52 uger. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 10 procentpoint. Det relative effekttestimat lever op til kravene for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse ikke overskrider 0,75.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at dupilumab har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår reduktion i episoder med opblussen.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, er samlet set vurderet som værende af **lav kvalitet** (se tabel nedenfor).

Der er udarbejdet to GRADE-profiler for dette kliniske spørgsmål. Dette skyldes, at evidensen for nogle effektmål er vurderet ud fra to studier (CAFÉ og CHRONOS, 16 uger), hvor resultaterne ikke har kunnet syntetiseres i en metaanalyse og derfor anvendes en narrativ GRADE-profil. I de tilfælde, hvor evidensen vurderes ud fra blot et enkelt studie (CHRONOS, 52 uger), anvendes en standard GRADE-profil til beskrivelsen af evidensens kvalitet. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af to GRADE-domæner. Der er nedgraderet for inkonsistens (inconsistency) for effektmål, hvor der kun foreligger ét studie og unøjagtighed (imprecision), hvor konfidensintervallet for effekttestimatet overlapper med den mindste klinisk relevante forskel. På trods af at populationerne i studierne afviger fra den

behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, er evidensen ikke nedgraderet for indirekte evidens. Dette skyldes, at størrelsesordenen af effekten forventes at være sammenlignelig i de to populationer, og påvirker dermed ikke konklusionen.

Risk of bias vurdering for CHRONOS- og CAFÉ-studiet samt de to evidensprofiler og overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

5.1.4 Konklusion for dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo

I den endelige kategorisering lægger fagudvalget særligt vægt på, at der ikke er data for 52 uger på den mest relevante population (CAFÉ). Fagudvalget vurderer på baggrund af EASI, SCORAD samt reduktion i kløe, at der er markant forbedring i sygdomstilstanden, som peger i retning af en stor klinisk merværdi. Fagudvalget fremhæver dog, at data viser, at der ikke er fravær af sygdommen. Endeligt er det ukendt om effekten er vedvarende efter 52 uger, hvilket er kritisk i forhold til sygdommens kroniske natur.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo giver en **vigtig klinisk merværdi**. Evidensen, som ligger til grund for denne kategorisering er af lav kvalitet.

Effekt mål	Merværdi og evidensens kvalitet 16 uger	Merværdi og evidensens kvalitet 52 uger	Samlet merværdi og evidenskvalitet
EASI-75	Stor merværdi Høj evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet
SCORAD-50	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet	Ikke vurderet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet
Alvorlige bivirkninger	Ikke vurderet	Ingen merværdi Lav evidenskvalitet	Ingen merværdi Lav evidenskvalitet
Livskvalitet	Vigtig merværdi Moderat evidenskvalitet	Vigtig merværdi Lav evidenskvalitet	Vigtig merværdi Lav evidenskvalitet
Kløe	Stor merværdi Høj evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet
Episoder med opblussen	Ikke vurderet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet	Stor merværdi Moderat evidenskvalitet
Samlet vurdering	Vigtig merværdi Moderat evidenskvalitet	Vigtig merværdi Lav evidenskvalitet	Vigtig merværdi Lav evidenskvalitet

5.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin?

5.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger har identificeret følgende studier på den udvalgte komparator, ciclosporin:

- Van Joost T et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: A multicentre placebo-controlled study. Br J Dermatol 1994; 130: 634-40.
- Monro CS et al. Maintenance treatment with cyclosporine in atopic eczema. Br J Dermatol 1994; 130: 376-380.

- Sowden JM et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338: 137-140.
- Salek MS et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol.1993; 129: 422-30.

Der er foretaget en litteratursøgning ved brug af både PubMed og Cochrane CENTRAL. For dupilumab blev der inkluderet et klinisk studie (CAFÉ, se detaljer i afsnit 5.1.1) og for ciclosporin tre kliniske studier, hvor resultaterne er offentliggjort i fire artikler. Fagudvalget bemærker, at det havde været mere relevant at sammenligne med CHRONOS, da disse patienter er kandidater til ciclosporin. Alle ciclosporin-studierne er randomiserede og placebokontrollerede og undersøger effekten af ciclosporinbehandling for patienter med svær AD. Publikationerne er ældre og lever generelt ikke op til de nuværende kvalitetsstandarder for rapportering af kliniske forsøg. De anvendte måleinstrumenter i studierne til vurdering af livskvaliteten og sværhedsgraden af AD anvendes ikke længere. Måleinstrumentet (total body severity assessment) anvendt i studierne til at måle den samlede eksem udbredelses- og sværhedsgrad har ligheder med EASI og SCORAD, men der er ingen etableret sammenhæng til de nuværende anvendte måleinstrumenter. Desuden er resultaterne i ciclosporin-studierne opgivet som gennemsnitlige reduktioner på skalaen, der ikke kan sammenlignes med EASI-75 og SCORAD-50 responder rates. På baggrund af det vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at foretage en direkte eller indirekte sammenligning med resultaterne fra dupilumab-studiet.

Et af ciclosporin studierne har undersøgt livskvaliteten med et måleinstrument (Eczema Disability Index) med ligheder med DLQI. Men på grund af, at de to måleinstrumenter er forskellige, opgjort på forskelligt tidspunkt og der ikke foreligger nogen etableret sammenhæng imellem dem, er det ikke muligt at sammenligne livskvalitets scoring. Derudover anses det generelt som kritisk, at varigheden af ciclosporin studierne og CAFÉ-undersøgelsen ikke er den samme. Varigheden af ciclosporin-studierne er mellem 6-8 uger, mens CAFÉ-studiet er 16 uger.

På grund af forskellene i behandlingsvarighed og de øvrige forhold som beskrevet ovenfor er det ikke forsvarligt at sammenligne ciclosporin med dupilumab.

5.2.2 Konklusion for dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin?

På baggrund af at der ikke findes relevante effektestimater for komparatoren ciclosporin for effektmålene defineret i protokollen, og de anvendte effektmål i ciclosporin studierne ikke vurderes at kunne anvendes til sammenligningen, samt at effektestimaterne er opgjort på forskellige tidspunkter mellem studier, vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at lave en meningsfuld sammenligning af resultaterne.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem sammenlignet med ciclosporin giver en **ikkedokumenterbar merværdi**. Evidensens kvalitet kan ikke bedømmes, da der ikke foreligger noget sammenligningsgrundlag hverken direkte, indirekte eller i form af en narrativ sammenligning.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet)

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem, sammenlignet med ciclosporin giver en:

- **Ikke dokumenterbar merværdi** (ingen evidens - evidensens kvalitet kan ikke bedømmes, da der ikke foreligger noget sammenligningsgrundlag)

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at dupilumab giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo for patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling (lav evidens kvalitet).
- **Ikke dokumenterbar merværdi** sammenlignet med ciclosporin for patienter med svær atopisk eksem med svær opblussen i deres eksem (ingen evidens).

Rådet finder desuden, at effekten af dupilumabbehandling bør evalueres efter 16 ugers behandling og seponeres ved manglende effekt. Rådet opfordrer til, at der etableres en klinisk praksis for seponering af behandling efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Derudover indstiller Rådet til at data vedrørende behandlingseffekt (f.eks. SCORAD, EASI og DLQI) opsamles i dermbio eller anden kvalitetsdatabase. Fagudvalget tilslutter sig ovenstående.

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen RADS eller Medicinråds behandlingsvejledning på området.

9 Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2010/maanedsbld_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udregning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2014.
3. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):226–32.
4. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491–8.
5. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):205–12.
6. Lewis V, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):169–80.

7. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–54.
8. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–37.
9. Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Miller IM, Ellervik C, Jemec GBE. Is adult atopic eczema more common than we think? - A population-based study in Danish adults. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):480–2.
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–48.
11. 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 (London, England)*. 2017;6736(17).
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European public assessment report for dupilumab. 2017.
13. Bruin-Weller M de, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase. *Br J Dermatol*. 2017;Epub.
14. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):634–40.
15. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1994;130(3):376–80.
16. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8760):137–40.
17. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 1993;129(4):422–30.
18. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;(17).
19. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;(17).

10 Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Rikke Bech Afdelingslæge, ph.d.	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Evy Paulsen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Kristina Sophie Ibler Afdelingslæge, ph.d.	Region Sjælland
Jakob Mutanu Jungersted Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Emma Johanna Svedborg Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Signe Livbjerg, Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Charlotte Gotthard Mørtz Professor, overlæge, ph.d.	Særligt inviteret af formanden
Anders Clemmensen Privatpraktiserende speciallæge	Dansk Dermatologisk Selskab (DDS)
En patient	Danske Patienter
Anne Holm Hansen Patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlige</i> Thomas Linemann Mail: tli@medicinraadet.dk Tlf.: 30 34 46 49	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf.: 21 34 24 86
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Agla Jael Fridriksdottir, Anette Pultera Nielsen, Jan Odgaard Jensen, Annemette Anker Nielsen og Ole Nørgaard	

11 Bilag 2 - GRADE evidensprofiler

11.1 Cochrane Risk of Bias

Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8 se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Studie: CHRONOS

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Computer genereret randomisering
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Central randomisering via et interaktivt response system
Binding of participants and personal (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Studiet er dobbelt-blindet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Personale der undersøgte dupilumabs effekt, var blindet.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Analyser foretaget på ITT population
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Fagudvalget vurderer, at baslinekaraktistika ikke svækker tiltroen til effekttestimatet betydeligt

Studie: CAFÉ

Bias	Vurdering	Begrundelse
------	-----------	-------------

Random sequence generation (selection bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Computer genereret randomisering
Allocation concealment (selection bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Central randomisering via et interaktivt response system
Binding of participants and personal (performance bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Studiet er dobbelt-blindet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Personale, der undersøgte dupilumab virkning på patienterne, var blindet
Incomplete outcome data (attrition bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Analyser foretaget på ITT-population
Selective reporting (reporting bias)	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering
Other bias	<u>Lav risiko for bias</u> Høj risiko for bias Uklar risiko for bias	Fagudvalget vurderer, at baslinekarakteristika ikke svækker tiltroen til effektestimatet betydeligt

11.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af dupilumab

Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling, sammenlignet med placebo?

Narrativ GRADE profil (16 ugers opfølgningstid)

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (follow up: 16 weeks; assessed with: EASI75)									
2	randomised trials	not serious	not serious ^a	not serious ^c	not serious	none	Resultater fra CHRONOS viser en absolut effektforskel på: 45,7%-point [35,7; 55,7], samt en relativ forskel på 2,97 [2,34; 3,77]. Resultater fra CAFÉ viser en absolut effektforskel på: 33 %-point [19,5; 46,5] samt en relativ forskel på 2,11 [1,53; 2,93]. I begge studier overskrider effektestimaterne den mindste klinisk relevante forskel, samt nedre grænse for væsentlighedskriteriet svarende til stor klinisk merværdi.	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Livskvalitet (follow up: 16 weeks; assessed with: DLQI)									
2	randomised trials	not serious	not serious ^a	not serious ^c	serious ^b	none	Resultater fra CHRONOS viser en absolut effektforskel på: -4,2%-point [-5,4 point; -3 point] Resultater fra CAFÉ viser en absolut effektforskel på: -5-point [-6,3 point; -3,7 point]. I begge studier overlapper 95 % konfidensintervallerne for effektestimaterne den mindste klinisk relevante forskel på 4 point.	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Kløe (follow up: 16 weeks; assessed with: pruritus NRS)									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	randomised trials	not serious	not serious ^a	not serious ^c	not serious	none	Resultater fra CHRONOS viser en absolut effektforskel på: 37,9%-point [27,6; 48,3], samt en relativ forskel på 2,37 [1,88; 2,97]. Resultater fra CAFÉ viser en absolut effektforskel på: 31,4 %-point [18; 44,9] samt en relativ forskel på 3,20 [1,85; 5,55]. I begge studier overskrider effektestimaterne den mindste klinisk relevante forskel, samt nedre grænse for væsentlighedskriteriet svarende til stor klinisk merværdi.	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Forkortelser: CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Forklaringer:

- a. Det bemærkes, at populationer i CHRONOS- og CAFÉ-studierne afviger fra hinanden, men at effektestimater har samme retning og samme størrelsesorden med overlappende konfidensintervaller. Derfor nedgraderes ikke for inconsistency.
- b. 95% konfidensintervallet overlapper med den mindste klinisk relevante forskel. Derfor nedgraderes evidensen med et niveau.
- c. På trods af at studierne afviger fra den behandlingsrefraktære population defineret i protokollen, så nedgraderes der ikke for indirekte evidens på baggrund af størrelsesordenen af effekten, som forventes at være sammenlignelig i de to populationer. Dette begrundes med, at deres sygdomssværhedsgrad er tilnærmelsesvis ens.

Standard GRADE profil (52 uger opfølgningstid foruden SCORAD50):

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dupilumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (follow up: 52 weeks; assessed with: EASI75 responder rate)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	not serious	none			RR 2.84 (2.20 to 3.67)	40 more per 100 (from 30 more to 51 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dupilumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (follow up: 16 weeks; assessed with: SCORAD50 responder rate)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			RR 2.56 (1.81 to 3.62)	41 more per 100 (from 27 more to 54 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Alvorlige bivirkninger (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	serious ^c	none			RR 0.72 (0.24 to 2.10)	2 fewer per 100 (from 6 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet (follow up: 52 weeks; assessed with: DLQI)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	serious ^c	none			-	MD 4.2 point lower (5.6 lower to 2.8 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Kløe (follow up: 52 weeks; assessed with: peak pruritus NRS)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	not serious	none			RR 3.56 (2.54 to 5.01)	40 more per 100 (from 28 more to 52 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Episoder med opblussen i eksemet (follow up: 52 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^b	not serious	none			RR 0.33 (0.20 to 0.54)	28 fewer per 100 (from 36 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Forkortelser: CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Forklaringer:

- a. Da den estimerede effekt af dupilumab er baseret på et enkelt RCT, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle effektstørrelse. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.
- b. Det bemærkes, at CHRONOS-studiet kun indeholder en subgruppe af patienter der er behandlingsrefraktære (CHRONOS-CAFÉ). Fagudvalget vurderer, at effektestimaterne fra CHRONOS vil medføre en vis overestimering af effekten i den behandlingsrefraktære målpopulation. Dette medfører ikke en nedgradering af evidensen, da størrelsesordenen af effekten (magnitude of effect) af dupilumab i den behandlingsrefraktære population forventes at være sammenlignelig med studiepopulationen. Dette begrundes med, at deres sygdomssværhedsgrad er tilnærmelsesvis ens.
- c. 95% konfidensintervallet overlapper med den mindste klinisk relevante forskel. Derfor nedgraderes evidensen med et niveau.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

The purpose of this form is to provide an overview of the basic information, literature search, study and analysis results that will serve as basis for the drug appraisal as new standard treatment*.

This form is to be regarded as a template of the minimum required information needed for the appraisal.

Because some analyses and results do not easily fit into the template, it is accepted that the template can be adjusted in order to fit the information and some information can be submitted as appendices i.e. search terms, study results and comparative analyses.

Medicinrådet (The Danish Medicines Council) will, as the project owner, distribute the sections related to the cost analysis to Amgros I/S.

In cases where confidential data is submitted please highlight the data with yellow and write a comment stating when it is expected that these data will be public. If confidential data is submitted in an appendix please also highlight these in yellow and remember to watermark the document as "confidential".

*"New standard treatment" means a treatment that is readily available at the hospitals, and not necessarily as "golden standard".

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Julie Sparre Mill
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	30 74 89 00
Email	julie.mill@sanofi.com
Name	Kristine Pallesen
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical
Phone	50 46 34 83
Email	kristine.pallesen@sanofi.com
Name	
Title	
Area of responsibility	i.e. clinical/medical, economic or negotiation
Phone	
Email	

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	Dupilumab
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	Dupixent®
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	Sanofi Aventis, Sanofi-aventis groupe, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France
Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	Pharmaceuticals for dermatitis, except from corticosteroides
Active substance(s) <i>aktivt stof</i>	Dupilumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	Solution for subcutaneous injection
ATC code <i>ATC kode</i>	D11AH05

Mechanism of action <i>virkningsmekanisme</i>	Dupilumab is a fully human monoclonal antibody against interleukin (IL)-4 receptor alpha that inhibits IL-4/IL-13 signalling
Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i>	Dupixent is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.
Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Group 1: Moderate to severe AD Adult patients failing to respond to topical and systemic treatment or are intolerant to systemic treatment. The expected number of new patients each year is 30. Existing pool of patient failing to respond to topical and systemic treatment or are intolerant to systemic treatment is estimated to 350 patients. • Group 2: Severe adult AD patients (SCORAD>50) inadequately treated with topical treatment and with a need for a fast onset of systemic cyclosporine treatment due to flares. The expected number of new patients each year is 30.
Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i>	Expected to be restricted to Hospitals(Dermatologists) BEGR
Dosage regimen <i>dosering</i>	The recommended dose of Dupixent for adult patients is an initial dose of 600 mg (two 300 mg injections), followed by 300 mg given every other week administered as subcutaneous injection.
Combination therapy and/or co-medication <i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>	
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations <i>pakninger - typer, størrelser/antal enheder og styrker</i>	Pack sizes 1 and 2 pieces of prefilled Dupilumab. Each single-use pre-filled syringe contains 300 mg of dupilumab in 2 ml solution (150 mg/ml).

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Literature search *litteratursøgning*

Literature search *Dupilumab and Ciclosporin*

Databases and search terms <i>databaser og søgetermer/søgestreng</i>	An electronic search was performed in PubMed and Cochrane on October 25th 2017. Search terms: PubMed: (dupilumab OR dupixent OR ciclosporin* OR cyclosporin* OR sandimmun* OR ciclosporin*) AND (atopic dermatitis OR atopic eczema) Indexed: MeSH: dermatitis, atopic Cochrane: #1=dupilumab OR dupixent OR ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporin OR cyclosporine OR sandimmun OR sandimmune OR ciclosporin #2= atopic dermatitis OR atopic eczema #3= #1 AND #2
Date of search <i>dato for søgning</i>	PubMed and Cochrane was searched on October 25th 2017
Methods for literature selection <i>metode for litteraturselektion</i>	Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.
PRISMA flow diagram for literature selection <i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i>	<i>See attached files</i>

CONFIDENTIAL Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekarakteristika*

Trial	Dupilumab phase 3, CHRONOS
NCT-number	NCT02260986
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	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. Blauvelt A et al. Lancet. 2017; 389: 2287-2303.
Design/study type <i>Design/studietype</i>	This was a randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned (3:1:3) to receive subcutaneous dupilumab 300 mg once weekly, 300 mg every 2 weeks, or placebo. Randomisation was stratified by baseline disease severity (moderate [IGA=3] vs severe [IGA= 4]) and geographical region. Randomisation was performed centrally by use of a an interactive voice/web response system. Drug kits were coded, and to ensure double blinding, patients who were assigned to dupilumab every 2 weeks were given matching placebo every week when dupilumab was not given. Rescue treatment, consisting of any locally approved treatments for atopic dermatitis, including topical or systemic medications or phytotherapy, could be used after week 2. If the rescue medication was topical, the patient could continue the assigned regimen; however, if the rescue medication was systemic medication or phototherapy, the study drug was temporarily discontinued but could be restarted after discontinuation (allowing for appropriate wash-out) of systemic treatment or phototherapy. The patients underwent weekly clinical and safety assessments weekly from baseline to week 4 and every 4 weeks until week 64. The study was blinded to patients, investigators and study personnel until the time of prespecified unblinding. The study is completed.
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	After the 52 week treatment period, patients entered a follow-up periode of 12 weeks.

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p> <p><i>population (in- og eksklusionskriterier)</i></p>	<p>Key inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chronic atopic dermatitis for at least 3 years before the screening visit 2. Documented recent history (within 6 months before the screening visit) of inadequate response to a sufficient course of outpatient treatment with topical AD medication(s). <p>Key exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Participation in a prior dupilumab clinical trial 2. Important side effects of topical medication (eg, intolerance to treatment, hypersensitivity reactions, significant skin atrophy, systemic effects), as assessed by the investigator or treating physician 3. Having used immunosuppressive/immunomodulating drugs or phototherapy for AD within 4 weeks before the baseline visit, or any condition that, in the opinion of the investigator, is likely to require such treatment(s) during the first 2 weeks of study treatment 4. Treatment with a live (attenuated) vaccine within 12 weeks before the baseline visit 5. History of human immunodeficiency virus (HIV) infection or positive HIV serology at screening 6. Positive hepatitis B surface antigen, hepatitis B core antibody or hepatitis C antibody at the screening visit 7. Active or acute infection requiring systemic treatment within 2 weeks before baseline visit 8. Known or suspected history of immunosuppression 9. Pregnant or breastfeeding women, or planning to become pregnant or breastfeed during participation in this study
<p>Intervention (n=)</p>	<p>Subcutaneous injections of dupilumab once weekly plus topical corticosteroids (n=319) or every 2 weeks plus topical corticosteroids (n=106). Patients receiving dupilumab every other week received matched placebo every week when dupilumab was not given to maintain blinding.</p>
<p>Comparison (n=)</p> <p><i>komparator</i></p>	<p>Subcutaneous injections of placebo plus topical corticosteroids (n=315).</p>

<p>Primary and secondary endpoints</p> <p><i>primære og sekundære endepunkter</i></p>	<p>Primary efficacy endpoints:</p> <p>Proportion of patients with both an Investigator's Global Assessment (IGA) 0 to 1 (clear or almost clear) at week 16 and a reduction from baseline of ≥ 2 points at week 16</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion of patients with EASI-75 response (reduction of EASI score by $\geq 75\%$ from baseline) at week 16 (this was a co-primary endpoint in the EU) <p>Key secondary efficacy endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion of patients with improvement (reduction) in weekly average of peak daily pruritus numerical rating scale (NRS) ≥ 4 from baseline to week 16 - Proportion of patients with improvement (reduction) in weekly average of peak daily pruritus NRS ≥ 3 from baseline to week 16 - Proportion of patients with IGA 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥ 2 points at week 52 - Proportion of patients with EASI-75 response at week 52 - Percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS - Proportion of patients with improvement (reduction) in weekly average of peak daily pruritus numerical rating scale (NRS) ≥ 4 from baseline to week 52 - Proportion of patients with improvement (reduction) in weekly average of peak daily pruritus NRS ≥ 3 from baseline to week 52 - Proportion of patients with improvement (reduction) in weekly average of peak daily pruritus numerical rating scale (NRS) ≥ 4 from baseline to week 24 - Proportion of patients with improvement (reduction) in weekly average of peak daily pruritus NRS ≥ 4 from baseline to week 4 - Proportion of patients with improvement (reduction) in weekly average of peak daily pruritus NRS ≥ 4 from baseline to week 2 <p>Other secondary endpoints included but was not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Percent change in SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) from baseline to week 16 - Change from baseline to week 16 in Dermatology Life Quality Index (DLQI) - Percent change in SCORAD from baseline to week 52 - Change from baseline to week 52 in DLQI - Number of flares through week 52 - Incidence of treatment-emergent serious adverse events (SAEs) through week 56
---	--

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

<p>Method of analysis</p> <p><i>analysemodel</i></p>	<p>For binary endpoints, a Cochran-Mantel-Haenszel test was used with adjustment for baseline disease severity and region for comparison of dupilumab to placebo. Binary data were categorised at time points after the use of rescue medication (either topical or systemic), withdrawal from the trial, or other missing data as indicating no response at all subsequent time points. The confidence intervals for the observed proportion by treatment group as well as for the absolute difference in proportions were calculated using a normal approximation with a continuity correction. The relative risk was calculated based on the observed number of events and the sample size by treatment group in such a way that relative risks below 1 corresponds to dupilumab being better than placebo. For continuous endpoints, data collected after the use of rescue medication were treated as missing. Subsequently, multiple imputation of missing data was performed using the Markov-chain Monte Carlo algorithm and a regression model to generate multiple complete datasets at each time point. An analysis of covariance (ANCOVA) with adjustment for assigned treatment, region, baseline disease severity, and corresponding baseline value of the endpoint were used to evaluate datasets, and the results were combined to generate statistical inferences. When the standard error of the LS means for the treatment effect was not available, this was calculated as the square root of the sum of the squared standard errors for the LS means for the individual treatment groups. The standard error of the LS means for the treatment effect as well as for the LS means for the individual treatment groups were subsequently used to calculate the confidence intervals using a normal approximation. Statistical analyses of efficacy endpoints were based on the full analysis set whereas analysis of safety endpoints were based on the safety analysis set.</p>
<p>Subgroup analyses</p> <p><i>subgruppeanalyser</i></p>	<p>A subset was defined as those patients for whom ciclosporin treatment was medically inadvisable (CsA subset 3): Patients who showed an inadequate efficacy response or were intolerant to oral ciclosporin, plus patients who did not receive prior oral ciclosporin treatment because ciclosporin was contraindicated according to the product prescribing information, or because treatment with oral ciclosporin was otherwise medically inadvisable. For the subgroup the same statistical methodology as described above was applied.</p>

<p>Trial</p>	<p>Dupilumab phase 3, CAFE</p>
<p>NCT-number</p>	<p>NCT02755649</p>
<p>Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal</p>	<p>Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) de Bruin-Weller et al. Submitted for publication.</p>

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

<p>Design/study type <i>Design/studietype</i></p>	<p>This was a randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 study. During an initial two-week screening period, patients could use topical corticosteroids (TCS) at investigator discretion, after which all eligible patients were switched to medium-potency TCS applied once daily for another 2 weeks before randomisation. At baseline, patients were randomized (1:1:1) to receive 16 weeks of subcutaneous dupilumab 300 mg once weekly, every 2 weeks, or placebo. Randomisation was performed using a central interactive voice/web response system, and was stratified by baseline IGA (moderate [IGA=3] vs severe [IGA=4]) and prior exposure to ciclosporin (CsA) (yes/no). Study drug was provided in coded kits, and to ensure double blinding patients who were assigned to dupilumab every 2 weeks, were given matching placebo every week when dupilumab was not given.</p> <p>Patients could receive rescue medication, including potent or very potent TCS, topical calcineurin inhibitors, or systemic medication, if medically necessary (e.g. to control intractable AD symptoms), at investigator discretion. Patients who received rescue medication were considered treatment failures, but continued study visits and assessments; those on topical rescue medication could continue study treatment, while those on systemic rescue medication discontinued study treatment.</p> <p>The study is completed.</p>
<p>Follow-up <i>opfølgningstid</i></p>	<p>After the 16-week treatment period, patients could enter an open-label extension trial. Patients who were ineligible or unwilling to enter the extension trial, continued in safety follow-up through week 28.</p>
<p>Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i></p>	<p>Key inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Male or female, 18 years or older 2. Severe, Chronic AD for whom treatment with potent TCS is indicated 3. EASI score ≥ 20 at the screening and baseline visits 4. IGA score ≥ 3 (on the 0 to 4 IGA scale) at the screening and baseline visits 5. $\geq 10\%$ body surface area (BSA) of AD involvement at the screening and baseline visits 6. Documented recent history (within 6 months before the screening visit) of inadequate response to treatment with TCS 7. Have applied a stable dose of topical emollient (moisturizer) twice daily for at least 7 consecutive days immediately before the baseline visit 8. Documented history by a physician of either: a) No prior CSA exposure and not currently a candidate for CSA treatment due to medical contraindications, or use of prohibited concomitant medications, increased susceptibility to CSA-induced renal and liver damage, increased risk of serious infections, or hypersensitivity to CSA active substance or excipients OR b) Previously exposed to CSA, and CSA treatment should not be continued or restarted due to intolerance and/or unacceptable toxicity, inadequate response to CSA, requirement for CSA at doses >5 mg/kg/day, or duration beyond those specified in the prescribing information (>1 year)

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Key exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Participation in a prior dupilumab clinical study 2. Treatment with an investigational drug within 8 weeks or within 5 half-lives (if known), whichever is longer, before the screening visit 3. Hypersensitivity and/or intolerance to corticosteroids or to any other ingredients contained in the TCS product used in the study 4. Systemic CSA, systemic corticosteroids, or phototherapy within 4 weeks prior to screening, and azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil or Janus kinase inhibitors within 8 weeks prior to screening 5. Treatment with TCI within 1 week before the screening visit 6. Treatment with biologics: any cell-depleting agents (e.g. rituximab) within 6 months before the screening visit, or until lymphocyte count returns to normal, whichever is longer, or with other biologics within 5 half-lives (if known) or 16 weeks prior to the screening visit, whichever is longer 7. Regular use (more than 2 visits per week) of a tanning booth/parlor within 4 weeks of the screening visit 8. Treatment with a live (attenuated) vaccine within 12 weeks before the screening 9. Active chronic or acute infection requiring treatment with systemic antibiotics, antivirals, antiparasitics, antiprotozoals, or antifungals within 2 weeks before the screening or superficial skin infections within 1 week before the screening visit 10. Known or suspected history of immunosuppression, including history of invasive opportunistic infections despite infection resolution; or unusually frequent, recurrent, or prolonged infections, per investigator judgment 11. Presence of any of the following TB criteria a) a positive tuberculin skin test at the screening visit b) a positive blood QuantiFERON®-TB or T-Spot test at the screening visit c) chest x-ray (posterior-anterior and lateral views) at screening or within 3 months before the screening visit with results consistent with prior TB infection 12. History of HIV infection or positive HIV serology at screening 13. Positive hepatitis B surface antigen, hepatitis B core antibody or hepatitis C antibody at the screening visit
Intervention (n=)	<p>Subcutaneous injections of dupilumab once weekly plus topical corticosteroids (n=110) and once every 2 weeks plus topical corticosteroids (n=107).</p> <p>Patients receiving dupilumab every other week received matched placebo every week when dupilumab was not given to maintain blinding.</p>
Comparison (n=)	<p>Subcutaneous injections of placebo plus topical corticosteroids (n=108)</p>
<i>komparator</i>	

<p>Primary and secondary endpoints</p> <p><i>primære og sekundære endepunkter</i></p>	<p>Primary efficacy endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion of patients with $\geq 75\%$ improvement from baseline in EASI score (EASI-75) at week 16. <p>Secondary endpoints (all at week 16, unless otherwise indicated):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Percent change from baseline in EASI - Scoring AD (SCORAD) - Weekly average of peak daily pruritus numerical rating scale (NRS) (weeks 2 and 16) - Global Individual Sign Score (GISS) - Change from baseline in percent BSA affected by AD - Dermatology Life Quality Index (DLQI) - Patient Oriented Eczema Measure (POEM) - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - Mean weekly dose of TCS during the treatment period - Proportions of patients with $\geq 50\%$ or $\geq 90\%$ improvement from baseline in EASI score (EASI-50 or EASI-90) - EASI-75 among patients with prior CsA exposure - ≥ 4-point reduction in weekly average of peak daily pruritus NRS score - $\geq 50\%$ improvement from baseline in SCORAD (SCORAD-50) - Both IGA 0 or 1 (clear or almost clear) and 2-point reduction in IGA from baseline.
<p>Method of analysis</p> <p><i>analysemodel</i></p>	<p>For binary endpoints, a Cochran-Mantel-Haenszel test was used with adjustment for baseline disease severity and prior use of ciclosporin A for comparison of dupilumab to placebo. Binary data were categorised at time points after the use of rescue medication, withdrawal from the trial, or other missing data as indicating no response at all subsequent time points. The confidence intervals for the observed proportion by treatment group as well as for the absolute difference in proportions were calculated using a normal approximation with a continuity correction. The relative risk was calculated based on the observed number of events and the sample size by treatment group in such a way that relative risks below 1 corresponds to dupilumab being better than placebo.</p> <p>For continuous endpoints, data collected after the use of rescue medication were treated as missing. Subsequently, multiple imputation of missing data was performed using the Markov-chain Monte Carlo algorithm and a regression model to generate multiple complete datasets at each time point. An analysis of covariance (ANCOVA) with adjustment for assigned treatment, prior use of ciclosporin A, baseline disease severity, and corresponding baseline value of the endpoint were used to evaluate datasets, and the results were combined to generate statistical inferences. When the standard error of the LS means for the treatment effect was not available, this was calculated as the square root of the sum of the squared standard errors for the LS means for the individual treatment groups. The standard error of the LS means for the treatment effect as well as for the LS means for the individual treatment groups were subsequently used to calculate the confidence intervals using a normal approximation.</p> <p>Statistical analyses of efficacy endpoints were based on the full analysis set whereas analysis of safety endpoints were based on the safety analysis set.</p>

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

<p>Subgroup analyses</p> <p><i>subgruppeanalyser</i></p>	<p>– Previously exposed to CSA, and CSA treatment should not be continued or restarted due to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - intolerance and/or unacceptable toxicity (e.g. elevated creatinine, elevated liver function tests, uncontrolled hypertension, paraesthesia, headache, nausea, hypertrichosis, etc.), or - inadequate response to CSA (defined as flare of AD on CSA tapering after a maximum of 6 weeks of high dose [5 mg/kg/day] to maintenance dose [2 to 3 mg/kg/day] or a flare after a minimum of 3 months on maintenance dose). Flare is defined as increase in signs and/or symptoms leading to escalation of therapy, which can be an increase in dose, a switch to a higher-potency class of TCS, or the start of another systemic nonsteroidal immunosuppressive drug, or - requirement for CSA at doses >5 mg/kg/day, or duration beyond those specified in the prescribing information (>1 year)
--	--

Trial name	Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema.
NCT-number	Not available
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. Munro CS et al. Br J Dermatol. 1994; 130(3): 376-380
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<p>First phase of the study: 24 patients with severe chronic atopic eczema were treated in a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over study. Patients were randomised to receive either cyclosporin A (CsA) (5 mg/kg in a divided daily dose) or identical placebo capsules for 8 weeks, then crossed over to the alternate treatment for an additional 8 weeks. The cross-over could be made earlier if the eczema remained severe after treatment for at least 4 weeks.</p> <p>(Second phase of the study: In 17 of the 19 patients, control was re-established with CsA 5 mg/kg/day, and they were re-randomised to stepwise reduction at 2-week intervals in either a) the dose of CsA given daily, or b) the frequency with which the 5 mg/kg dose was given).</p> <p>The study is completed.</p>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	Cross-over study with 8 + 8 weeks treatment followed by a maintenance phase with dose reductions of 10 weeks duration (second phase of the study) and 4 weeks of follow-up

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	Inclusion criteria: Severe chronic atopic eczema Exclusion criteria: Hypertension, increased serum creatinine or urate, hepatic dysfunction, malignant disease, acute infection, pregnancy or lactation, concurrent treatment with drugs known to interact with CsA, and systemic treatment for eczema within the previous 4 weeks.
Intervention (n=)	CsA (5 mg/kg in a divided daily dose) for 8 weeks in a cross-over design (n=24; 12 patients were randomised to each treatment sequence). 19 patients completed the study; 9 who had been randomised to CsA treatment first, and 10 received placebo first.
Comparison (n=) <i>komparator</i>	Identical placebo capsules for 8 weeks in a cross-over design.
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	At each visit, the area of active eczema was estimated by the rule of nines and severity was assessed by scoring the worst area in each of head and neck, upper limbs, lower limbs, and anterior and posterior trunk, for erythema, excoriation and lichenification (range 0-3). Itch and sleep loss were each assessed by a 10 cm visual analogue scale and topical steroid usage was measured by dispensing and retrieving preweighed tubes of a limited range of topical steroids ointments. The amount of units used were calculated as the sum of gram used multiplied by 1 (moderately potent), 2 (potent) or 3 (very potent).
Method of analysis <i>analysemodel</i>	For the first phase of the study, treatments were compared by a non-parametric within-patient method for a two-period cross-over study, applied to patients who completed part of all of both treatment periods. In addition, an analysis including baseline values was used to seek evidence of carryover effects. In patients who did not complete the full 8 weeks of one or the other treatment period, the last completed assessment was used for analysis.
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	Not applicable.

Trial	Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study.
NCT-number	Not available
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. Van Joost T et al. Br J Dermatol. 1994; 130: 634-640.

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

<p>Design/study type <i>Design/studietype</i></p>	<p>Randomised, placebo-controlled, double-blind, short-term study of 6 weeks duration. Cyclosporin (CsA) or placebo were administered as coded soft gelatine capsules of 25 mg and 100 mg. CsA was administered in a dose of 5 mg/kg/day with potential dose reductions of 25-50% in the event of increases in kidney or liver parameters, or blood pressure. Patients were to discontinue treatment prematurely in the event of side-effects and/or poor or no response (an improvement in 6-area total body severity assessment (TBSA) of >20 %).</p> <p>Concomitant medication such as systemic antihistamines and topical emollient therapy was prescribed throughout the study, but the use was reduced or stopped if the study medication was effective, depending on the clinical condition of the patient.</p> <p>The study is completed.</p>
<p>Follow-up <i>opfølgingstid</i></p>	<p>Patients who had either completed the trial or had to discontinue treatment prematurely and had side-effects, were followed up until all side-effects had resolved. For laboratory parameters this was defined as a return to baseline.</p>
<p>Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i></p>	<p>Inclusion criteria: Adult patients, aged between 17 and 68 years, suffering from severe refractory atopic dermatitis which was resistant to previous therapies, including steroid creams or ointments, and/or PUVA therapy, and/or systemic steroids.</p> <p>Exclusion criteria: Abnormal renal or hepatic function, hyperkalaemia, hypertension (including drug-controlled hypertension), a history of malignant disease, acute uncontrolled infections, epilepsy, malabsorption syndrome, drug or alcohol abuse, use of drugs which were likely to interfere with the pharmacokinetics of CsA, pregnancy or lactation.</p>
<p>Intervention (n=)</p>	<p>Cyclosporin (Sandimmun) in a daily dose of 5 mg/kg for 6 weeks (n=23).</p>
<p>Comparison (n=) <i>komparator</i></p>	<p>Placebo capsules for 6 weeks (n=23).</p>
<p>Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i></p>	<p>Primary endpoint: The severity of the disease as assessed by trained physicians using a modified TBSA: Each of 6 body regions was assessed for erythema, infiltration, vesicles/papules, dryness/scaling, cracking/fissuring and excoriation/crusting, and each sign was graded for severity using a scale from 0 (none) to 3 (severe).</p> <p>Other endpoints included: Licehnification, which was scored separately using the same scale and was not incorporated in the TBSA. Itch and sleep loss during the previous treatment period, scored using the same scale.</p>

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

Method of analysis <i>analysemodel</i>	The 2 treatment groups were compared using the Wilcoxon rank-sum test. Fisher's exact test or the chi-square test were used for categorical results. All patients were analysed according to the intention to treat principle. For patients where treatment was stopped after week 3, the results were carried forward to week 6.
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	Not applicable

Trial	Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory
NCT-number	Not available
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<p>Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Sowden JM et al. Lancet. 1991; 338(8760): 137-140.</p> <p>Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Salek MS et al. Br J Dermatol. 1993; 129: 422-430.</p> <p><i>Please note that these two publications were based on the same trial but reported different outcomes.</i></p>
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<p>Randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study with two treatment periods of 8 weeks duration. Patients were assessed every 2 weeks during the study for efficacy and safety.</p> <p>Concomitant treatment with systemic steroids, cytotoxic drugs or photochemotherapy was not allowed, while patients continued their use of topical steroids during the entire study. The study is completed.</p>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	A treatment period of 8 + 8 weeks' duration in a cross-over design, and a follow-up period of 4 weeks duration. Patients withdrawn due to lack of effect after 2 weeks in the first treatment period were crossed over prematurely to the alternate treatment. Patients withdrawn after 2 week in the second treatment period entered the 4-week follow-up period.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria: Severe long-standing atopic dermatitis resistant to conventional therapy.</p> <p>Exclusion criteria: Abnormal renal or hepatic function , treated or untreated hypertension, a history of malignant disease, acute uncontrolled infection, nephrotoxic drugs or agents likely to interfere with the pharmacokinetics of CsA, pregnancy or lactation. Treatment with systemic steroids, cytotoxic drugs or photochemotherapy was stopped 2 weeks before the study.</p>

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

<i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	
Intervention (n=)	CsA capsules in a dose of 5 mg/kg/day for 8 weeks in a cross-over design (n=33; 17 patients were allocated to the CsA -placebo sequence and 16 patients were allocated to the placebo-CsA sequence). Topical steroid treatment was continued throughout the study and the use monitored.
Comparison (n=)	Matching placebo capsules for 8 weeks in a cross-over design (n=33; 17 patients were allocated to the CsA -placebo sequence and 16 patients were allocated to the placebo-CsA sequence). Topical steroid treatment was continued throughout the study and the use monitored.
<i>komparator</i>	
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total disease activity score, assessed as erythema, purulence, excoriation/crusting, dryness/scaling, cracking/fissuring and lichenification graded at 6 body sites on a scale of 0 (none) to 3 (severe). - Extent of disease assessed according to the rule of nine and reported as percentage of the total body area affected <p>Other endpoints included:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sleep and itch the preceding 2 weeks rated on a 100 mm visual analogue scale - The United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP), a general quality of life measure - The Eczema Disability Index (EDI), a health-related quality of life measure, assessing daily activity, work or school, personal relationships, leisure and treatment over the previous month
<i>primære og sekundære endepunkter</i>	
Method of analysis	<p>All statistical tests were 2-sided with $p < 0.05$ defined as statistically significant. Comparisons between groups were made by analysis of variance. Total disease activity score and percentage area affected were calculated at each visit and plotted by treatment sequence. The value at the end of each treatment period was analysed as a two-period, two-treatment crossover so that the total variation of response was separated into between-patient and within-patient variation. For between-patient variation, effects of treatment sequence, treatment, and the centre were separated; centre was excluded from the model if not significant.</p> <p>For patients who withdrew before the end of treatment, the last response on treatment was carried forward to the end of treatment period for the purpose of the analysis. Results from the VAS on itch and sleep was analysed in the same way.</p> <p>The quality of life scores were calculated at 0,8 and 16 weeks for each treatment sequence. All major analyses focused on the degree of change from baseline and crossover time. Non-parametric Wilcoxon matched pairs and Friedman techniques were used for analyses. The reported significance of paired differences took into account the multiple-comparison nature of the data. Comparisons between groups were made by analysis of variance.</p>
<i>analysemodel</i>	
Subgroup analyses	Not applicable
<i>subgruppeanalyser</i>	

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial	Dupilumab phase 3, CHRONOS
NCT-number	NCT02260986
Population	The efficacy analyses were performed on the full analysis set (FAS) comprising all randomised patients. Efficacy analyses at week 52 were performed in the subset of the FAS randomised by 27 April 2015 who had completed the week 52 visit by 27 April 2016 (cutoff date for FDA submission). The safety analyses were performed on the safety analysis set, comprising all randomised patients who received study drug and based on actual treatment and dose regimen received.
Baseline characteristics	<p>Selected baseline characteristics for placebo + TCS (n=315) and dupilumab 300 mg every 2 weeks + TCS (n=106): <i>Data are median (interquartile range, IQR), or n (%)</i> Age, years: Placebo=34.0 (25.0–45.0), Dupilumab= 40.5 (28.0–49.0) Sex, males: Placebo=193 (61%), Dupilumab=62 (58%) Race White: Placebo=208 (66%), Dupilumab=74 (70%) Race Black or African American: Placebo=19 (6%), Dupilumab=2 (2%) Race Asian: Placebo=83 (26%), Dupilumab=29 (27%) Race 'other': Placebo=5 (2%), Dupilumab=1 (1%) Disease duration, years: Placebo=26.0 (17.0–38.0), Dupilumab=28.0 (20.0–44.0) Affected BSA, %: Placebo=55.0 (40.0–75.0), Dupilumab=58.8 (43.5–78.5) EASI score: Placebo=29.6 (22.2–40.8), Dupilumab=30.9 (22.3–41.6) Patients with IGA score 4: Placebo=147 (47%), Dupilumab=53 (50%) Patients with IGA score 3: Placebo=168 (53%), Dupilumab=53 (50%) Peak score on pruritus NRS: Placebo=7.6 (6.3–8.6), Dupilumab=7.7 (6.6–8.5) Total SCORAD score: Placebo=64.1 (55.9–76.1), Dupilumab=69.7 (60.4–79.8) DLQI score: Placebo=14.0 (9.0–20.0), Dupilumab=13.5 (8.0–20.0) Comorbid type 2 immune diseases: Allergies (other than food allergy): Placebo=63%, Dupilumab=62% Allergic rhinitis: Placebo=43%, Dupilumab=48% Asthma: Placebo=41%, Dupilumab=41% Food allergy: Placebo= 30%, Dupilumab=35% Allergic conjunctivitis (keratoconjunctivitis): Placebo=22%, Dupilumab=28% Hives: Placebo=11%, Dupilumab=13% Chronic rhinosinusitis: Placebo=8%, Dupilumab=6% Nasal polyps: Placebo=2%, Dupilumab=2% Eosinophilic oesophagitis: Placebo=0, Dupilumab=1%</p>
baselinekarakteristika	

Trial	Dupilumab phase 3, CAFE
NCT-number	NCT02755649

Population	Statistical analyses of efficacy endpoints were based on the full analysis set, comprising all randomised patients, whereas analysis of safety endpoints were based on the safety analysis set.
Baseline characteristics	<p>Selected baseline characteristics for placebo + TCS (n=108) and dupilumab 300 mg every 2 weeks + TCS (n=107): <i>Data are median (interquartile range, IQR), or n (%)</i> Age, years, Placebo=37.5 (29.0–49.0), Dupilumab=38.0 (25.0–47.0) Race White: Placebo=104 (96.3%), Dupilumab=104 (97.2%) Race Asian: Placebo=2 (1.9%), Dupilumab=2 (1.9%) Race Black: Placebo=0, Dupilumab=0 Race 'other': Placebo=2 (1.9%), Dupilumab=0 Race not reported/missing: Placebo=0, Dupilumab=1 (0.9%) Sex, males: Placebo=68 (63.0%), Dupilumab= 65 (60.7%) Duration of AD, years: Placebo=28.5 (19.5–40.0), Dupilumab=29.0 (19.0–43.0) EASI score: Placebo=31.7 (24.2–40.7), Dupilumab=31.6 (25.2–39.2) IGA score: Placebo= 3.0 (3.0–4.0), Dupilumab=3.0 (3.0–4.0) Patients with IGA 4: Placebo=52 (48.1%), Dupilumab=50 (46.7%) Peak weekly pruritus NRS: Placebo=6.9 (4.9–8.1), Dupilumab=7.0 (5.4–8.0) Affected BSA, %: Placebo=53.0 (38.3–69.3), Dupilumab=55.0 (44.0–66.0) SCORAD score: Placebo=67.5 (58.5–76.6), Dupilumab=66.7 (61.1–76.2) DLQI total score: Placebo=13.0 (7.0–19.5), Dupilumab=14.0 (8.0–22.0)</p> <p><i>Atopic/allergic conditions</i> Food allergy: Placebo=41 (38.0%), Dupilumab=51 (47.7%) Other allergy: Placebo=71 (65.7%), Dupilumab=76 (71.0%) Allergic rhinitis: Placebo=61 (56.5%), Dupilumab=60 (56.1%) Allergic conjunctivitis: Placebo=59 (54.6%), Dupilumab=44 (41.1%) Asthma: Placebo=50 (46.3%), Dupilumab=41 (38.3%) Chronic rhinosinusitis: Placebo=10 (9.3%), Dupilumab=7 (6.5%) Urticaria: Placebo=9 (8.3%), Dupilumab=8 (7.5%) Atopic keratoconjunctivitis: Placebo=6 (5.6%), Dupilumab=8 (7.5%) Nasal polyps: Placebo=6 (5.6%), Dupilumab=0 Eosiniphilic oesophagitis: Placebo=0, Dupilumab=1 (0.9%)</p> <p><i>Previous use of systemic immunosuppressants for AD</i> Previous use of systemic immunosuppressants: Placebo=84 (77.8%), Dupilumab=84 (78.5%) Previous use of methotrexate: Placebo=7 (6.5%), Dupilumab=10 (9.3%) Previous use of azathioprine: Placebo=6 (5.6%), Dupilumab=7 (6.5%) Previous CsA exposure: Placebo=72 (66.7%), Dupilumab=69 (64.5%)</p>
<i>baselinekarakteristika</i>	

Trial	Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. Munro CS et al. Br J Dermatol. 1994; 130(3): 376-380.
NCT-number	Not available
Population	Of the 24 patients randomised in the study, 19 patients completed the study and were included in the analyses.

Baseline characteristics	<p><i>Data are mean (range)</i> Sex: 9 males, 15 females Age, years: 29 (19-48) Duration of severe chronic atopic eczema, years: 23 (2-44) <i>Baseline eczema activity:</i> Area, %: 19.2 Erythema, score: 5.8 Excoriation, score: 5.3 Lichenification, score: 4.3 Itch, mm: 5.8 Sleep loss, mm: 3.8 Topical steroid use, units/week: 49</p>
<i>baselinekarakteristika</i>	

Trial	<p>Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. Van Joost T et al. Br J Dermatol. 1994; 130: 634-640.</p>
NCT-number	Not available
Population	<p>The intention to treat population was analysed with last observations carried forward for discontinued patients. 23 patients completed the trial (14 patients on CsA and 9 patients on placebo) and 23 patients discontinued the study (9 patients on CsA [4 due to lack of response, 1 due to hypertension and 4 due to protocol violations] and 14 patients on placebo [due to lack of response]).</p>
Baseline characteristics	<p><i>Data are mean (SD) range</i> Age: Cyclosporin=31.6 (12.4) 17-68, Placebo=31.0 (9.6) 19-50 <i>Race:</i> Cyclosporin=22 White Caucasians, 1 Asian, Placebo=22 White Caucasians, 1 Asian Sex: Cyclosporin= 1 females, 12 males, Placebo=12 females, 11 males Duration of disease, years: Cyclosporin=19.8 (13.2) 1-51, Placebo=23.7 (13.2) 1-49 Number of relapses previous year: Cyclosporin=3.7 (2.0) 1-10, Placebo=4.5 (3.3) 1-12 Number of months free of lesions previous year: Cyclosporin=1.4 (2.1) 0-6, Placebo=1.7 (2.3) 0-6</p>

Trial	<p>Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Sowden JM et al. Lancet. 1991; 338(8760): 137-140</p> <p>Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Salek MS et al. Br J Dermatol. 1993; 129: 422-430.</p> <p><i>Please note that these two publications were based on the same trial but reported different outcomes.</i></p>
-------	---

NCT-number	Not available
Population	Not described
Baseline characteristics	<p>Selected baseline characteristics based on Salek et al 1993:</p> <p>Placebo-cyclosporin sequence (n=16): Age, median (range): 29 years (16-58) Sex: 10 males, 6 females Race: Caucasians 16 Weight: 66 (30-84) Duration of atopic dermatitis, median (range): 26 years (2-50)</p> <p>Cyclosporin-placebo sequence (n=17): Age, median (range): 30 years (16-43) Sex: 11 males, 6 females Race: Caucasians 15, Negroid 2 Weight: 69 (47-87) Duration of disease, median (range): 23 years (2-41)</p> <p><i>baselinekarakteristika</i></p>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial: Dupilumab phase 3, CHRONOS.
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: 2287-2303

NCT-number: NCT02260986

	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	
Proportion of patients with EASI-75 at wk 16 (Primary endpoint)	Dupilumab + TCS	106	68.9% (59.0; 77.3)	45.7	35.7; 55.7	<0.0001	RR: 2.97	2.34; 3.77	<0.001	Numbers are calculated based on N in publication
	Placebo + TCS	315	23.2% (18.7; 28.3)							
Proportion of patients with EASI-75 at wk 52 (Key secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	106	62.3% (52.3; 71.3)	40.4	30.1; 50.7	<0.0001	RR: 2.84	2.20; 3.67	<0.001	Numbers are calculated based on N in EPAR
	Placebo + TCS	315	21.9% (17.5; 27.0)							
Percent change from baseline to wk 16 in SCORAD (Secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	106	-63.9 (-68.94; -58.86)	-27.7	-33.7; -21.7	<0.001	NA	NA	NA	SCORAD-50 is not available, thus % change in score from baseline reported instead. The values are from the EPAR since the main analysis is reported there, while the values in the Lancet publication are from a sensitivity analysis (LOCF)
	Placebo + TCS	315	-36.2 (-39.52; -32.88)							

Percent change from baseline to wk 52 in SCORAD (Secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	89	-69.7 (-75.8; -63.6)	-22.4	-29.9; -14.9	<0.001	NA	NA	NA	
	Placebo + TCS	264	-47.3 (-51.7; -42.9)							
				Mean absolute difference			Relative difference			
	Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	Comment
Proportion of patients with ≥1 SAE from baseline through wk 52	Dupilumab	110	3.6% (1.2; 9.6)	-1.5	-6.3; 3.4	0.72	RR: 0.72	0.24; 2.10	0.54	
	Placebo	315	5.1% (3.0; 8.3)							
Know adverse events for dupilumab	See attached publication of the CHRONOS study and the SmPC									
Change from baseline to wk 16 in DLQI score (Secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	106	-10.0 (-11.0; -9.0)	-4.2	-5.4; -3.0	<0.001	NA	NA	NA	The values are from the EPAR since the main analysis is reported there, while the values in the Lancet publication are from a sensitivity analysis (LOCF)
	Placebo + TCS	315	-5.8 (-6.5; -5.1)							
Change from baseline to wk 52 in DLQI score (Secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	89	-11.4 (-12.5; -10.3)	-4.2	-5.6; -2.8	<0.001	NA	NA	NA	The values are from the EPAR since the main analysis is reported there, while the values in the Lancet publication are from a sensitivity analysis (LOCF)
	Placebo + TCS	264	-7.2 (-8.0; -6.4)							
Proportion of patients with ≥3 points reduction of weekly average peak daily pruritus NRS from baseline to wk 16 (Key secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	105	65.7% (55.7; 74.5)	37.9	(27.6; 48.3)	<0.001	RR: 2.37	1.88; 2.97	<0.001	
	Placebo + TCS	306	27.8% (22.9; 33.2)							

Proportion of patients with ≥ 3 points reduction of weekly average peak daily pruritus NRS from baseline to wk 52 (Key secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	88	55.7% (44.7; 66.1)	40.1	28.0; 52.1	<0.001	RR: 3.56	2.54; 5.01	<0.001	
	Placebo + TCS	256	15.6% (11.5; 20.8)							
				Mean absolute difference			Relative difference			
	Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	Comment
Proportion of patients with AD flares from baseline through wk 52 (Secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	110	13,6% (8.1; 21.8)	-27,6	-36.0; -19.2	<0.001	RR: 0.33	0.20; 0.54	<0.001	Incidence rate of flares was defined as worsening of AD requiring escalation or intensification of AD treatment.
	Placebo + TCS	315	41,3% (35.8; 46.9)							

Trial:	Dupilumab phase 3, CHRONOS Subgroup (ciclosporin medically inadvisable). 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: 2287-2303 Data from EPAR									
NCT-number:	NCT02260986									
				Mean absolute difference			Relative difference			
	Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	Comment
Proportion of patients with EASI-75 at wk 52	Dupilumab + TCS	21	52.4% (30.3; 73.6)	33.8	6.9; 60.5	0.007	RR: 2.81	1.44; 5.50	0.003	
	Placebo + TCS	59	18.6% (10.1; 31.3)							

Proportion of patients with ≥ 3 points reduction of weekly average peak daily pruritus NRS from baseline to wk 52	Dupilumab + TCS	21	42.9% (22.6; 65.6)	29.1	2.9; 55.3	0.014	RR: 3.11	1.38; 6.99	0.006	
	Placebo + TCS	58	13.8% (6.6; 25.9)							
Trial:	Dupilumab phase 3, CAFE. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). de Bruin-Weller; 2017 submitted for publication									
NCT-number:	NCT02755649									
				Mean absolute difference			Relative difference			
	Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	Comment
Proportion of patients with EASI-75 at wk 16 (Primary endpoint)	Dupilumab + TCS	107	62.6% (52.7; 71.6)	33.0	19.5; 46.5	<0.001	RR: 2.11	1.53; 2.93	<0.001	
	Placebo + TCS	108	29.6% (21.4; 39.3)							
Proportion of patients who achieved SCORAD-50 at wk 16 (Secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	107	66.4 (56.5; 75.0)	40.5	27.3; 53.5	<0.001	RR: 2.56	1.81; 3.62	<0.001	
	Placebo + TCS	108	25.9 (18.2; 35.4)							
Proportion of patients with ≥ 4 points reduction of weekly average peak daily pruritus NRS from baseline to wk 16 (Key secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	107	45.7% (35.5; 56.3)	31.4	18.0; 44.9	<0.001	RR: 3.20	1.85; 5.55	<0.001	Proportion of patients with ≥ 3 points reduction of weekly average peak daily pruritus NRS is not reported
	Placebo + TCS	108	14.3% (8.1; 23.6)							
Change from baseline to wk 16 in DLQI score (Secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	107	-9.5 (-10.4; -8.6)	-5.0	-6.3; -3.7	<0.001	NA	NA	NA	
	Placebo + TCS	108	-4.5 (-5.5; -3.5)							

CONFIDENTIAL Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

Proportion of patients with discontinuation of treatment due to AE from baseline through wk 16	Dupilumab+ TCS	107	0.0% (0.0; 4.3)	-0.9	-3.7; 1.8	1.00	RR: 0.34	0.014; 8.17	0.50	
	Placebo+ TCS	108	0.9% (0.05; 5.8)							
	Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	Comment
Proportion of patients with ≥1 SAE from baseline through wk 16	Dupilumab	107	1.9% (0.3; 7.2)	0.0	-3.6; 3.6	1.00	RR: 1.01	0.14; 7.04	0.99	
	Placebo	108	1.9% (0.3; 7.2)							
Proportion of patients with AD flares from baseline through wk 16 (Secondary endpoint)	Dupilumab + TCS	107	7.5% (3.5; 14.6)	-7.3	-15.7; 1.0	0.085	RR: 0.50	0.23; 1.13	0.0961	Flares was reported as an adverse event of exacerbation of atopic dermatitis
	Placebo + TCS	108	14.8% (9.0; 23.2)							
Weekly average of peak pruritus NRS score: LS mean percent change from baseline at wk 2	Dupilumab + TCS	107	-17.2 (-21.7; -12.7)	-7.2	-13.5; -0.85	0.0214	NA	NA	NA	
	Placebo + TCS	108	-10.0 (-14.5; -5.5)							
Know adverse events for dupilumab	See attached publication of the CAFE study and the SmPC									
Trial:	Dupilumab phase 3, CAFE subgroup with prior ciclosporin use. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). de Bruin-Weller; 2017 submitted for publication									
NCT-number:	NCT02755649									

Proportion of patients with EASI-75 at wk 16 (Primary endpoint)	Dupilumab + TCS	69	58.0% (45.5; 69.6)	31.6	16.1; 47.1	<0.0001	RR: 2.20	1.42; 3.39	0.0004	
	Placebo + TCS	72	26.4% (17.0; 38.3)							
Trial: Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. Munro CS et al. Br J Dermatol. 1994; 130(3): 376-380.										
NCT-number: Not available										
				Mean absolute difference			Relative difference			
	Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	Comment
Itch	Cyclosporin	19	Not available	2.8	1.8; 3.8	Not available	NA	NA	NA	Based on intra-subject differences after 8 weeks. Data in figure shows effect after 2 weeks.
	Placebo	19	Not available							

Trial: Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. Van Joost T et al. Br J Dermatol. 1994; 130: 634-640.										
NCT-number: Not available										
	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	
Disease severity week 2	Cyclosporin	23	31 (22.2; 39.8)	19	8.7; 29.3	Not available	NA	NA	NA	The calculation of standard errors for treatment groups were based on the reported standard deviation as well as the sample size by treatment group.
	Placebo	23	50 (44.6; 55.4)							
Disease severity week 6	Cyclosporin	23	25 (15.4; 34.6)	23	11.; 34.7	p=0.0002	NA	NA	NA	The calculation of standard errors for treatment groups were based on the reported standard deviation as well as the sample size by treatment group.
	Placebo	23	48 (41.3; 54.7)							
	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference			
				Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	Comment
Itch week 6	Cyclosporin	23	-1.6	Not available		p=0.01	NA	NA	NA	No variability reported, but the difference between treatment groups is statistically significant.
	Placebo	23	-0.5							

Trial: Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Sowden JM et al. Lancet. 1991; 338(8760): 137-140										
NCT-number: Not available										
				Mean absolute difference			Relative difference			Comment
Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value		
Itch week 8	Cyclosporin	33	16.6	-34.6	-46.0; -23.2	<0.001	NA	NA	NA	Based on intra-subject differences after 8 weeks. Data in figure shows effect after 2 weeks.
	Placebo	33	51.2							
Disease severity week 8	Cyclosporin	33	16.5	-23.9	-29.5; -18.3	<0.001	NA	NA	NA	Based on intra-subject differences after 8 weeks. Data in figure shows effect after 2 weeks.
	Placebo	33	40.4							

Trial: Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Salek MS et al. Br J Dermatol. 1993; 129: 422-430.										
NCT-number: Not available										
				Mean absolute difference			Relative difference			
	Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value	HR/OR /RR	CI	p-value	Comment
Quality of life measured with EDI	Cyclosporin	33	38.6 (21.2; 56.0)	34.4	8.4; 60.4	Not available	NA	NA	NA	The standard errors for treatment groups were calculated as the square root of the sum of the squared standard errors for individual periods. The standard error for the treatment difference was calculated as the square root of the sum of the squared calculated standard errors for treatment groups. Intra-subject differences not calculated.
	Placebo	33	4.2 (-15.1; 23.5)							

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Comparative analysis *komparativ analyse*

Method

metode

Results per outcome

resultater per outcome

Please see the two comparative analysis in "result per study" sheets for the the CHRONOS and CAFE studies and their subgroups

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis

--	--	--	--

PRISMA FLOW diagram references:

We have searched the medical literature using both PubMed and Cochrane and included three studies of CsA, where the results are published in four articles. These articles are not phase 2b or phase III but are assessed to be investigator trials. They are included due to lack of better articles.

All included full text cyclosporine studies are randomised, double-blind and investigate the effect of cyclosporine treatment for severe AD. Three cyclosporine studies were excluded since the comparator was ciclosporine and not compared to other relevant comparator and one study was not double-blinded.

One full text dupilumab study was included. Three articles of dupilumab (two phase 2b and one phase III) was excluded since the placebo group was not treated with optimized local treatment. One full text dupilumab article was excluded since it is not a phase 2b or phase III. Please see below.

Full text excluded:

1. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS . Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 1074 - 1084. **Excluded since the study was not double-blinded.**
2. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E . A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. J Am Dermatol 2000; 42:653-659. **Excluded since treatment group and placebo group are receiving cyclosporine and not compared with other systemic treatment or placebo.**
3. Zurbriggen B, Wüthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kägi MK. Comparison of two formulations of cyclosporine A in the treatment of severe atopic dermatitis . Aa double-blind, single centre, cross-over pilot study. Dermatology 1999; 198: 56-60. **Excluded since treatment group and placebo group are receiving cyclosporine and not compared with other systemic treatment or placebo.**
4. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. Br J Dermatol 1996; 135: 15-20. **Excluded since treatment group and placebo group are receiving cyclosporine and not compared with other systemic treatment or placebo.**

5. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2014; 371:130-139. **Excluded since it is not a phase 2b or phase III.**
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2016; 375: 2335-2348. **Study has been excluded since the intervention group was dupilumab with optimized local treatment.**
7. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol 2016; 74: 491-498. **Study has been excluded since the intervention group was dupilumab with optimized local treatment.**
8. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet 2016; 387: 40-52. **Study has been excluded since the intervention group was dupilumab with optimized local treatment.**

Full text included

1. Van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. Br J Dermatol 1994; 130: 634-40.
2. Monro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporine in atopic eczema. Br J Dermatol 1994; 130: 376-380.
3. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338: 137-140.
4. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol.1993; 129: 422-430.
5. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J 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: 2287-2303.

The CAFÉ Study is not published

6. de Bruin-Weller D, Thaçi, C.H. Smith, K. Reich, M. Cork et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Submitted for publication.

Cover letter – Dupilumab Application

Sanofi Genzyme would like to thank Medicinrådet for the protocol with two Danish patient sub-groups potentially candidates for Dupilumab in Atopic Dermatitis (AD).

Introduction:

Atopic dermatitis is a chronic, systemic immune-mediated disease driven by persistent underlying inflammation

Dupilumab is the first targeted therapy for the treatment of atopic dermatitis that specifically inhibits the key signaling pathways driving the underlying persistent inflammation in the disease.

Sanofi-Aventis is the marketing authorization holder. Dupilumab is organized under Sanofi Genzyme, a global unit of Sanofi-Aventis. In the document we use the Sanofi Genzyme name.

Target Population, definition and number of patients

In the protocol, as per clinical question 3.1 the possible eligible patient population of 350 patients with an unmet medical need is defined as moderate to severe (adult) atopic dermatitis patients characterized by inadequate response to topical and systemic treatment or are intolerant to systemic treatment. This patient population is categorized as severe, refractory AD patients according to the treatment algorithm in the Danish national guidelines of AD.

In the preliminary application by Sanofi Genzyme the proposed eligible patient population for treatment with dupilumab, is defined as adult patients with moderate to severe AD where topical and systemic immunosuppressants have shown inadequate response or they are medically inadvisable. Based on expert opinions from all dermatology departments the number of patients is estimated to 500-1.000 adults within the next 5-10 years.

The estimation of the size of the eligible patient population defined in the protocol by “Fagudvalget” is similar to the population proposed by Sanofi Genzyme, as it is estimated that there is a base of approx. 350 patients needing treatment immediately and 30 new patient’s pr. year for the following years.

To analyze the added clinical value of dupilumab for this patient population we have used the CHRONOS and CAFÉ studies.

In clinical question 3.2 the added clinical value of Dupilumab against systemic treatment, ciclosporine (CsA) has been analyzed. The CAFÉ study and three studies of CsA have been used.

Perspectives:

The assessment of disease severity (mild, moderate or severe) done by using tools such as SCORAD and/or EASI is currently not yet clinical practice in Denmark. Sanofi Genzyme anticipates that scoring would be mandatory in future National Guidelines for atopic dermatitis and thresholds of SCORAD and EASI would be necessary to ensure the right candidates for biologic treatment.

To support initiatives in this important area, Sanofi Genzyme has already supported the initiation of local AD databases and biobanks. Additionally, projects have been supported to address the important issues of; co-morbidities, socioeconomics, burden of illness and biomarkers through these databases/biobanks.

Sanofi Genzyme will support the development of an upcoming database for the registration of biological treatment for atopic dermatitis in Denmark. Sanofi Genzyme is committed to support future projects addressing the need to register and assess the treatment of atopic dermatitis patients with biologic treatment contributing to providing real world evidence in this area.

Response to data in the Final Application

In the following, Sanofi Genzyme comment on the choice of studies and selected endpoints.

Small inconsistencies occur between the results per study of CHRONOS presented in this application and the data in the EPAR. For the CHRONOS study at week 52, Sanofi Genzyme decided to use the data from the publication although these data do not completely match the week 52 data in the EPAR (for EASI-75 and ≥ 3 -points reduction in pruritus NRS). This is because a cut-off date (April 2016) was used for data in the CHRONOS publication (due to the FDA submission), while the EPAR includes data from slightly more patients. We have used the standard errors reported in the publications for calculation of confidence intervals. However, the results do not differ significantly and the differences have no impact on the conclusions.

The comparative analysis of the CHRONOS and CAFÉ studies with the relevant comparator in the study can be seen in “result per study”

Question 3.1: What added clinical value does dupilumab offer to patients with moderate to severe atopic eczema with inadequate response to topical and systemic treatment, or intolerance to systemic treatment?

To answer this question, we have used data from our two RCT studies where dupilumab plus topical corticosteroids (TCS) are compared to placebo plus TCS:

- 1) Blauvelt A 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: 2287-2303
 - A defined subgroup in the CHRONOS study; Patients with moderate to severe AD that are not adequately controlled with or are intolerant to cyclosporine A (CsA), or for whom this treatment is medically inadvisable. (EPAR)
- 2) de Bruin-Weller et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) . Submitted for publication.
 - A defined subgroup in the CAFÉ study is patients with prior exposure to CsA. Café study - submitted for publication

Since the two study populations are different it is not possible to make a meta-analysis of the outcomes of these studies.

The results of the analysis of dupilumab plus TCS and the relevant comparator, placebo plus TCS, are provided in the application form under results per study, where mean absolute differences between the dupilumab and placebo groups have been calculated for each endpoint, study and subgroup.

In the below, the differences for each outcome are summarised and compared to the minimal clinically important differences (MCID), as defined by Medicinrådet.

1. Proportion of patients with EASI-75 at week 16 and week 52 (defined as critical outcome)

The MCID for EASI-75 is defined to 10%.

Week 16: Mean absolute differences between dupilumab and placebo of 45.7% and 33.0% in favour of dupilumab are shown in the CHRONOS and CAFÉ studies, respectively. The absolute difference in the CAFÉ study subgroup is 31.6%.

Week 52: In the CHRONOS study mean absolute differences of 43.6% and 33.8% in favour of dupilumab are shown in the full study population and in the subgroup, respectively.

In both studies at weeks 16 and 52, the differences between dupilumab and placebo for EASI-75 exceed the MCID in the full study population as well as in the two subgroups (CsA medically inadvisable and prior use of CsA).

2. Proportion of patients with SCORAD-50 at week 16 and week 52 (defined as critical outcome)

The MCID of SCORAD-50 is defined to 17.5%.

The outcome SCORAD-50 is only reported in the CAFÉ study, and we have therefore chosen to report the % change in SCORAD score from baseline for the CHRONOS study.

Week 16: For proportion of patients with SCORAD-50, the CAFÉ study shows an absolute difference between dupilumab and placebo of 40.5 % in favour of dupilumab

Week 52: In the CHRONOS study SCORAD-50 is not available. The percent change of SCORAD score from baseline to week 52 shows a mean absolute difference of 22.4 in favour of dupilumab.

Therefore the absolute difference in SCORAD-50 exceeds MCID in the CAFÉ study. In the CHRONOS study, the majority of patients in the dupilumab group have a $\geq 50\%$ reduction in SCORAD score from baseline to weeks 16 and 52 (lower end of the 95% CI for % change from baseline -59% and -64%, respectively) while fewer patients in the placebo group obtain a 50% reduction to weeks 16 and 52 (upper end of the 95% CI -40% and -52%, respectively).

3. Proportion of patients with one or more serious adverse events (SAE) at week 52 (defined as critical outcome).

The MCID is defined to maximum 2%.

In the CHRONOS study, the proportion of patients with SAEs at week 52 shows a mean absolute difference between dupilumab and placebo of 1.5% in favour of dupilumab, i.e. below the defined MCID.

4. Summary of Adverse Events for dupilumab.

For evaluation of adverse events; please see SmPC attached to the application as a separate document as well as the CHRONOS and CAFÉ articles.

5. Mean change of DLQI from baseline to week 16 and week 52 (defined as critical outcome).

The MCID is defined to 4 points.

Week 16: Mean absolute differences between dupilumab and placebo in DLQI score of 4.2 and 5.0 in favour of dupilumab are shown in the CHRONOS and CAFÉ studies, respectively.

Week 52: The CHRONOS study shows a mean absolute difference of 4.2 in DLQI score in favour of dupilumab

In both studies, at week 16 and week 52, improvements in DLQI score is demonstrated in the dupilumab group with mean absolute differences to placebo exceeding the MCID.

6. Proportion of patients with change of ≥ 3 points in pruritus numerical rating scale (NRS) (defined as important outcome).

The MCID is defined to 10%.

Week 16: The CHRONOS study shows a mean absolute difference between dupilumab and placebo of 37.9% in favour of dupilumab. For the CAFÉ study, the proportion of patients with a change of ≥ 4 points is reported, with a mean absolute difference of 31.4% shown in favour of dupilumab.

Week 52: In the CHRONOS study, mean absolute differences of 40.1% and 29.1% in favour of dupilumab are shown for the full study population and for the subgroup of the CHRONOS study, respectively.

In both studies at week 16 and week 52, the results exceed the MCID.

7. Proportion of patients with one or more episodes of flare. (defined as important outcome)

The MCID is defined as 10 %.

Week 16: For the CAFÉ study, we have used the number of AEs of atopic dermatitis reported, since an AE was defined as any sign of symptom or a worsening of the condition. The CAFÉ study shows a mean absolute difference between dupilumab and placebo of -7.3% in favour of dupilumab treatment.

Week 52: The CHRONOS study shows a mean absolute difference of -27.6% in favour of dupilumab.

Overall, patients in the placebo groups reported more flares compared to patients in the dupilumab groups, with the difference in the CHRONOS study at week 52 being greater than the MCID.

Conclusion for Question 3.1

In summary, the two studies complement each other to show the added clinical value of dupilumab. In both studies, robust and sustained improvements across all endpoints are demonstrated, with the differences to placebo being in favour of dupilumab for all endpoints. In both studies, at weeks 16 and 52, the absolute differences exceed MCID for EASI-75, SCORAD-50, DLQI, change of ≥ 3 points in NRS and for one or more episodes of flare at week 52. Adverse events were below MCID at week 52.

The CAFÉ study demonstrates absolute differences in EASI-75, SCORAD-50, DLQI, change of ≥ 3 points in NRS between dupilumab and placebo that exceed MCID. Adverse events are below MCID. This was shown in AD patients with inadequate response to topical and systemic treatment or intolerant to systemic treatment.

Question 3.2: What added clinical value does dupilumab offer to patients with severe atopic eczema who are candidates to systemic cyclosporine treatment.

To answer this question the following published studies have been used:

Dupilumab study; dupilumab plus topical corticosteroids (TCS) is compared with placebo plus TCS:

- de Bruin-Weller et al.: Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) (CAFÉ study).
A defined subgroup in the CAFÉ study is patients with prior exposure to CsA.

Ciclosporine studies:

- Van Joost T et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: A multicentre placebo-controlled study. Br J Dermatol 1994; 130: 634-40.
- Monro CS et al. Maintenance treatment with cyclosporine in atopic eczema. Br J Dermatol 1994; 130: 376-380.
- Sowden JM et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338: 137-140.
- Salek MS et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol.1993; 129: 422-30.

A search has been made of the medical literature using both PubMed and Cochrane. Three studies of CsA, where the results are published in four articles, were found. All studies are randomised and placebo-controlled and investigate the effect of cyclosporine treatment for severe AD patients. None of them are stated to be phase IIb or III studies, but are assessed to be investigator trials. The publications are old and generally do not live up to the current quality standards for reporting of clinical trials. Furthermore, the tools to assess the quality of life and severity of AD are no longer used. The tools measuring severity, 6-area total body severity assessment and disease activity (TBSA) in the studies have many similarities to EASI and SCORAD. But since they are not equivalent it is not possible to make a direct comparison with the results of the dupilumab study. One study has used a tool to measure quality of life (Eczema Disability Index) with similarities to DLQI. However due to two different measuring tools it is not possible to compare the life quality scoring. The duration of the CsA studies and CAFÉ study are not the same. Therefore no direct comparison to the results of the dupilumab study is performed.

The study, Van Joost et al. is a randomized, double-blind placebo-controlled study. In this study it was allowed to use concomitant medication such as antihistamine treatment, however any synergistic effects of ciclosporin and antihistamine remain unknown.

The duration of the CsA studies is between 6-8 weeks while the duration of the CAFÉ study is 16 weeks. Due to difference in duration of treatment it is not possible to compare adverse events and efficacy outcomes directly.

1. Proportion of patients with EASI-75 and SCORAD-50 at week 2 and week 16. (defined as critical outcome)

The CAFÉ study:

Week 2: Data for EASI-75 is only available in a graph. Data from the graph shows that 8% in the placebo group and 9% of the dupilumab group achieved EASI-75, with an absolute difference of 1%.

SCORAD-50 is not available, but LS mean percent change of SCORAD is illustrated in a graph. Data from the graph shows a LS mean change of SCORAD from baseline to week 2 of 15% of the placebo group and 29% in the dupilumab group.

Week 16: See data in results per study.

Cyclosporine studies:

None of the studies used EASI and SCORAD to measure severity of AD. Please see data from week 2 and 8 of disease severity from Van Joost et al. and week 6 data of disease severity from Sowden et al. in result per study.

Van Joost et al. reported that nine patients (9/14) in the CsA group who completed the 6 weeks trial had a significant response of 75% or more on disease severity (TBSA). The number of patients from the placebo group achieving a 75% reduction was not described in the study.

2. Peak pruritus NRS reduction ≥ 3 from baseline to week 2 and week 16: (defined as important outcome).

Week 2:

The CAFÉ study:

We chose to include LS mean peak pruritus NRS for week 2 data (see data in the results per study).

CsA studies:

Data is not available. A figure of itch scoring from Munro et al. shows effect after 2 weeks: First period: CsA treatment: From baseline 5.5 to 2.2 after 2 weeks treatment, Placebo: From baseline 5.7 to 5.4 after 2 weeks treatment. Treatment is in favour of ciclosporin.

Week 16:

The CAFÉ study:

Data from week 16 of peak pruritus NRS reduction ≥ 4 from baseline to week 16. See results per study.

CsA studies:

Van Joost et al.: peak pruritus NRS score was not used. Itch was measured using a scale from 0-3 (See results per study in the application).

Sowden et al. rated the severity of itch on a visual analogue scale (0-100mm) (See data in results per study).

3. Mean change from baseline in DLQI at week 2 and week 16: (defined as critical outcome)

Week 2: None of the studies report week 2 data.

Week 16:

The CAFÉ study: See data in results per study.

The Cyclosporine studies:

Salek et al. (cross-over study). DLQI was not used. The Eczema Disability Index (EDI) was used to demonstrate quality of life: See data for EDI in results per study. Data from week 16 is not available, since the study duration was 8 weeks.

4. Adverse Reactions: proportion of patients with 1 or more SAE at week 16: (defined as important outcome).

The CAFÉ study: see data in results per study for week 16.

The CsA studies: Since these studies were performed prior to the publication of the Good Clinical Practice guidelines in 1996 that defined SAEs in the way currently used in reporting of clinical trials, SAEs were not defined or reported in the CsA studies.

5. Proportion of patients withdrawn from study because of adverse events at week 16. (defined as important outcome).

The CAFÉ study: see data in results per study for week 16.

The CsA studies:

Van Joost et al.: 4 patients on CsA and 14 on placebo withdrew from the study because of lack of response to trial medication (TBSA reduction to baseline of <20%).

1 patient on CsA withdrew from the study because of persistent hypertension despite reduction in the drug dose.

6. Summary of Side Effects for CsA and dupilumab.

For evaluation of adverse events; please see SmPC attached to the application as a separate document as well as the CsA articles and CAFÉ article(s).

Summary and conclusion for Question 3.2:

It is not possible to compare the outcomes of the CsA studies and the CAFÉ study, because of differences in tools used to measure severity, itch and life quality and since the duration of the studies is different.

At this point we do not have data to justify answering the question.

The CAFÉ study demonstrates a significant improvement in all outcomes at week 16 and the absolute difference in EASI-75, SCORAD-50, DLQI, pruritus NRS ≥ 3 exceed MCID. Adverse events are below MCID.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af dupilumab til behandling af atopisk eksem

Handelsnavn	Dupixent
Generisk navn	Dupilumab
Firma	Sanofi-Aventis Denmark A/S
ATC-kode	D11AH05
Virkningsmekanisme	Dupilumab binder til IL-4 R α subunit på IL-4 og IL-13 receptorkomplekser og hæmmer IL-4 og IL-13 cytokininduceret respons og hermed frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE
Administration/dosis	Selvadministrerede subkutane injektioner i låret eller abdomen Initial bolusdosis på 600 mg (2 x 300 mg) Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge
EMA-indikation	Til voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, som er kandidater til systemisk behandling
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	9. oktober 2017 9. oktober 2017 6489 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe (fagudvalgets sammensætning, se bilag 1)	Thomas Linemann, Agla Jael Fridriksdottir, Anette Pultera Nielsen og Annemette Anker Nielsen

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Dupilumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling? ...	6
3.2	Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk ciclosporinbehandling?.....	6
3.3	Valg af effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1.....	6
3.3.1	Kritiske effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1.....	7
3.3.2	Vigtige effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1.....	9
3.4	Valg af effektmål for det kliniske spørgsmål 3.2.....	9
3.4.1	Kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 3.2.....	10
3.4.2	Vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 3.2.....	11
3.4.3	Mindre vigtige effektmål for spørgsmål 3.1 og 3.2.....	11
4	Litteratursøgning.....	12
5	Databehandling/analyse.....	14
6	Andre overvejelser.....	15
7	Referencer.....	16
	Fagudvalgets sammensætning.....	18
	Medicinrådets sekretariat.....	18

Forkortelser

AD:	Atopisk dermatitis/atopisk eksem
CHMP:	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CI:	Konfidensinterval
DLQI:	Dermatology Life Quality Index
EASI:	Eczema Area and Severity Index
EMA:	European Medicines Agency
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HR:	Hazard Ratio
IL:	Interleukin
MCID:	Mindste klinisk relevante forskel (Minimal Clinically Important Difference)
NRS:	Peak Pruritus Numerical Rating Scale
OR:	Odds Ratio
RR:	Relativ Risiko
SCORAD:	SCORing Atopic Dermatitis
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	Topikale glukokortikoider

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af dupilumab med henblik på generel ibrugtagning til voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis (AD). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende dupilumab, modtaget 11.09.2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af dupilumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle kritiske og vigtige effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem dupilumab og de valgte komparatorer for både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1 og tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Atopisk dermatitis (AD) er en kronisk eller kronisk recidiverende eksem sygdom karakteriseret ved udslæt og kløe [1]. Sværhedsgraden af AD rangerer fra mild til svær og vurderes ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Moderat til svær AD er karakteriseret ved udtalt tørhed, erytem, infiltration, sår og likenisering. Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2]. AD er karakteriseret ved perioder med akut opblussen, og derudover er et centralt symptom for AD en konstant kløen, der ved moderat til svær AD kan lede til udtalt søvnmangel [2–4]. Ligeledes ses en øget prævalens af depression, angst og selvmordstanker [3][5]. Samlet set har AD-patienter med moderat til svær sygdom en markant forringet helbredsrelateret livskvalitet [6].

Patofysiologien af AD er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor den inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [7]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af den inflammatoriske respons [8].

AD optræder hos 15-20 % af børn og unge og debuterer i 90 % af tilfældene før 5-årsalderen [1]. Hos størstedelen forsvinder eksemmet i løbet af den tidlige skolealder, hvorimod en mindre del, anslået til ca. 30 %, vedbliver med at have eksem i voksenalderen [1]. Hos disse patienter har sygdommen ofte et kronisk, kompliceret forløb. Samlet vurderes det, at 14 % af den voksne population i Danmark har AD i enten mild, moderat eller svær form [9]. Der foreligger ingen nutidige undersøgelser af prævalens og incidens af voksne AD-patienter i Danmark opdelt på sværhedsgrad. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 350 patienter i Danmark med svær, utilstrækkeligt behandlet AD (se definition i 3.1) med en incidens på 30 nye patienter per år. Derudover vurderer fagudvalget, at der er ca. 30 patienter årligt med svær AD og svær opblussen i deres eksem, som skal behandles med ciclosporin for at opnå hurtig indsættende effekt.

2.1 Nuværende behandling

Den nonfarmakologiske behandling af AD består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder irriteranter, infektioner og visse allergener. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader som en adjuverende behandling til den øvrige behandling af AD, da den hydrerer huden, forhindrer mikrofissurer, hudkløe og nedsætter behovet for topikalt glukokortikoid (TCS) [2].

Den farmakologiske behandling af AD sigter mod at forebygge episoder med opblussen (flares) samt, når sådanne episoder opstår, at afkorte perioden, indtil sygdommen igen er stabiliseret [1]. Behandlingen afhænger af AD-sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele. Som tillægsbehandling kan benyttes lysterapi [2].

TCS er førstevalg til behandling af moderat til svær AD. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige smøring med TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Som andet valg, efter at behandling med TCS har fejlet, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkningsprofilen, kan topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet.

Ved akut, svær opblussen kan det være nødvendigt at supplere lokalbehandling med systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin. Grundet bivirkningsprofilerne kan orale glukokortikoider kun benyttes i kortere tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år per levetid. Ciclosporin anvendes i Danmark primært til patienter, der har svær AD (SCORAD > 50, se definition 3.3.1) og/eller er svært plaget af deres eksem (DLQI > 10, se definition i afsnit 3.3.2), og som derfor har brug for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling. Ciclosporin er den eneste systemiske behandling, der er godkendt til behandling af svær AD.

Såfremt lokalbehandling, eventuelt kombineret med lysterapi, har utilstrækkelig effekt, benyttes methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil til længerevarende systemisk behandling hos patienter med moderat til svær kronisk AD. Ingen af disse lægemidler har AD som indikation, men har været anvendt off label i Danmark som standardbehandling over en længere årrække. Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidigt med den systemiske terapi. Optimeret lokalbehandling forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS og/eller TCI som beskrevet i ovenstående.

2.2 Dupilumab

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13 signalering ved at binde specifikt til IL-4R α subunit. Dette inhiberer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved AD.

Dupilumab gives som selvadministrerede subkutane injektioner i låret eller abdomen. Initial bolusdosis på 600 mg (2 x 300 mg), herefter vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge [10]. Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til patienter med moderat til svær atopisk eksem med utilstrækkelig effekt af lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling?

Population

Patienter ≥ 18 år med moderat til svær AD med utilstrækkelig effekt af optimeret lokal og systemisk behandling, eller som ikke tåler systemisk behandling.

Utilstrækkelig effekt defineres som: Ikke tilfredsstillende effekt efter ≥ 2 måneders behandling med methotrexat i højeste tolererede dosis (tablet eller subkutan injektion) og én yderligere behandling (azathioprin, ciclosporin eller mycophenolat mofetil).

Patienter, der ikke tåler systemisk behandling, defineres som: Patienter med uacceptable bivirkninger, eller hvor der foreligger kontraindikation mod de klassiske systemiske behandlinger.

Intervention

Dupilumab og optimeret lokalbehandling (jf. afsnit 2.1).

Komparator

Placebo og optimeret lokalbehandling (jf. afsnit 2.1).

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 3.3 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel (MCID) og kategori.

3.2 Hvilken klinisk merværdi tilbyder dupilumab til voksne patienter med svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk ciclosporinbehandling?

Population

Patienter ≥ 18 år, med svær AD (SCORAD > 50) med utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet.

Intervention

Dupilumab og optimeret lokalbehandling (jf. afsnit 2.1)

Komparator

Ciclosporin og optimeret lokalbehandling (jf. afsnit 2.1)

Effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, MCID og kategori.

3.3 Valg af effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1

Tabel 1 summerer de valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1, deres vigtighed, mindske kliniske relevante forskel (MCID) og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningssekema. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de nedenstående angivne effektmål.

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på Eczema Area and Severity Index (EASI) skala	En forskel på 10 %-point
			Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala	En forskel på 17,5 %-point
Bivirkninger (adverse reactions)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som får en eller flere alvorlige bivirkninger	En forskel på 2 %-point
			Kendte bivirkninger til dupilumab: Udkast til produktresumé som godkendt af CHMP	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget
Livskvalitet	Kritisk	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på Dermatology Life Quality Index (DLQI)-skala	En forskel på 4 point
Kløe	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med ændring på mindst 3 point på peak pruritus numerical rating scale (NRS)	En forskel på 10 %-point
Episoder med opblussen	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen	En forskel på 10 %-point
*For alle effektmål foruden bivirkninger ønskes effekten opgivet efter både 16 og 52 uger. Bivirkninger ønskes kun opgivet efter 52 uger.				

3.3.1 Kritiske effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1

Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad

Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad vil blive vurderet med EASI- og SCORAD-måleværktøjerne.

Eczema Area and Severity Index (EASI)

EASI er et værktøj baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, afskrabninger og likenisering. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive AD-tegn [12,13]. Der findes flere udgaver, f.eks. EASI-75: Andelen af

patienter, der har en forbedring på minimum 75 % på skalaen. Desuden EASI-50 og EASI-90. Fagudvalget vurderer, at EASI er et præcist og velvalideret måleredskab for eksemudbredelses- og -sværhedsgrad, der har direkte betydning for livskvalitet og søvn. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 75 % på skalaen vil være af stor betydning for den enkelte patient. En forskel på 10 %-point mellem grupperne vurderes som MCID for EASI-75. Fagudvalget lægger særligt vægt på, at patienterne ikke har nogen behandlingsalternativer og er svært plaget af eksem.

SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

SCORAD er et bredt valideret og anbefalet instrument, der anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis [11,12]. SCORAD evaluerer sygdommens sværhedsgrad baseret på arealet og sværhedsgraden af objektive vurderet erytem, ødem, skorpedannelse, afskrab, likenisering og tørhed samt patientens subjektive vurdering af kløe og manglende søvn. Dette kan tilsammen højst give en score på 103, hvor en høj score indikerer en betydelig sværhedsgrad af sygdommen [14]. Fagudvalget vurderer, at SCORAD-instrumentet giver en bred karakterisering af sværhedsgraden af patientens eksem og patientens subjektive sygdomsopfattelse og dermed komplimenterer den objektive EASI-skala. Da SCORAD giver en mere helhedsorienteret bedømmelse af sygdomsbyrden end EASI vurderer fagudvalget, at en reduktion på 50 % på skalaen (SCORAD-50) vil være en betydelig forbedring. En forskel på 17,5 %-point mellem grupperne vurderes som MCID for SCORAD-50. Fagudvalget lægger vægt på, at patienterne ikke har nogen behandlingsalternativer og er svært plaget af eksem.

Bivirkninger (adverse reactions)

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Fagudvalget vurderer, at da patienterne ikke har nogen alternativ behandling, er de villige til at få en behandling med lille effekt og betydelige bivirkninger. Det er vigtigt, at bivirkningsprofilen belyses og er acceptabel, særligt i denne patientpopulation hvor behandlingen forventes at være langsigtet. Bivirkninger vurderes som et kritisk effektmål.

Alvorlige bivirkninger

Andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger, vurderes at være kritisk. MCID fastsættes af fagudvalget til 2 %-point. Fagudvalget lægger vægt på, at patienten er alvorligt syg, men at der er lav tolerance for alvorlige bivirkninger, der kræver hospitalisering og er behandlingskrævende.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker desuden en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumeeet for lægemidlet.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

DLQI er et 10-punkts valideret spørgeskema brugt i klinisk praksis og i kliniske forsøg til at vurdere påvirkningen af AD-symptomer og behandling på patientens helbredsrelaterede livskvalitet. DLQI blev specielt udviklet til at vurdere livskvaliteten i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI vurderer relevante elementer som symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [15]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet [15,16]. MCID er i litteraturen rapporteret til 4

[17], og fagudvalget vurderer denne forskel at være klinisk relevant. Fagudvalget anser DLQI som et kritisk effektmål, da det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom.

Hvis DLQI ikke foreligger, ønskes data fra generiske livskvalitetsværktøjer ligesom EQ-5D.

3.3.2 Vigtige effektmål for det kliniske spørgsmål 3.1

Peak pruritus numerical rating scale (NRS)

Peak pruritus NRS er et valideret instrument, som patienterne bruger til at rapportere maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [18]. Score ligger mellem 0-10, hvor en høj score indikerer en højere sværhedsgrad. MCID er rapporteret i litteraturen til at være 2-3 point [19]. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 3 point vil være en stor forbedring i kløen for den enkelte patient. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at MCID vil være en forskel på 10 %-point i andelen af patienterne, der opnår en reduktion på 3 point.

Episoder med opblussen

Opblussen defineres som sygdomsforværring der kræver optrapning eller intensivning af behandling. Fagudvalget vurderer, at antal episoder med opblussen er et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at MCID er 10%-point mellem grupperne.

3.4 Valg af effektmål for det kliniske spørgsmål 3.2

Tabel 2 summerer de valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.2, deres vigtighed, mindske kliniske relevante forskel (MCID) og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør Medicinrådets ansøgningsskema. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi på baggrund af tildelt kategori ifølge de væsentlighedskriterier, som er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de nedenstående angivne effektmål.

Tabel 2: Oversigt over valgte effektmål for det kliniske spørgsmål 3.2

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der minimum opnår en 75 % reduktion på EASI-skala	En forskel på 10 %-point
			Andel af patienter der minimum opnår en 50 % reduktion på SCORAD-skala	En forskel på 17,5 %-point
Peak pruritus numerical rating scale (NRS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med ændring på mindst 3 point	En forskel på 10 %-point

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Livskvalitet	Kritisk	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på DLQI-skala	En forskel på 4 point
Bivirkninger (adverse reactions)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der ophører med behandlingen pga. bivirkninger til lægemidlet	En forskel på 5 %-point
		Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som får en eller flere alvorlige bivirkninger	En forskel på 5 %-point
		Alvorlige symptomer og bivirkninger	Kendte bivirkninger til dupilumab: Udkast til produktresumé som godkendt af CHMP	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget
*For alle effektmål foruden livskvalitet og bivirkninger ønskes effekten opgivet efter både 2 og 16 uger. Bivirkninger og livskvalitet ønskes kun opgivet efter 16 uger.				

Den samlede kliniske merværdi af dupilumab baseres på en tidshorizont svarende til den længst mulige opfølgningstid på det kritiske effektmål eksemudbredelses- og -sværhedsgrad.

For en definition på de kritiske og vigtige effektmål se afsnit 3.3.1 og 3.3.2. For mindre vigtige effektmål se 3.4.3.

3.4.1 Kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 3.2

Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad

Eksemudbredelses- og -sværhedsgrad vil blive vurderet med EASI- og SCORAD-måleværktøjerne. EASI anvendes, da det giver den mest objektive karakterisering af eksemet, mens SCORAD anvendes da det giver en mere helhedsorienteret bedømmelse af sygdomsbyrden. For definitioner på EASI og SCORAD se afsnit 3.3.1. Patienterne i denne population er svært plaget af deres eksem, og de har behov for hurtigt indsættende effekt. Derfor ønskes effekten vurderet efter både 2 samt 16 uger. Fagudvalget fremhæver, at patienternes primære behandlingsmulighed er ciclosporin (komparator), men vil gerne have undersøgt effekten af dupilumab, da ciclosporinbehandlingen er forbundet med svære bivirkninger. Fagudvalget vurderer eksemudbredelse og -sværhedsgrad som kritisk med MCID på 10 %-point for EASI-75. Derudover vurderer fagudvalget MCID til 17,5 %-point mellem grupperne for SCORAD-50.

Peak pruritus numerical rating scale (NRS)

Da patienterne er svært plaget af kløe (med deraf følgende søvnmangel) og har behov for hurtig indsættende effekt, vurderer fagudvalget at kløe er et kritisk effektmål for denne patientgruppe. Fagudvalget anser det som helt afgørende for patienternes livskvalitet, at lægemidlet bidrager til at lindre kløe, da dette er et kardinalsymptom og det enkeltsymptom, som påvirker livskvaliteten mest for denne

population. Effekten ønskes vurderet efter 2 og 16 uger. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 3 point vil være en stor forbedring i kløen for den enkelte patient. På baggrund af dette vurderer fagudvalget MCID til 10 %-point i andelen af patienterne, der opnår en reduktion på 3 point i NRS. For en definition af NRS se afsnit 3.3.2.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Fagudvalget anser DLQI som et kritisk effektmål, da det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom. For en beskrivelse af DLQI se afsnit 3.3.2. MCID er i litteraturen rapporteret til 4 [17], og fagudvalget vurderer denne forskel at være klinisk relevant.

Hvis DLQI ikke foreligger, ønskes data fra generiske livskvalitetsværktøjer ligesom EQ-5D.

3.4.2 Vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 3.2

Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Formålet med behandlingen i denne patientgruppe er at opnå en hurtigt indsættende effekt hos patienter, som er stærkt påvirket af svær AD med svær opblussen i eksemet. Patienten har derfor akut behov for sygdomskontrol. Derfor anses alvorlige bivirkninger som værende et vigtigt effektmål, fremfor kritisk, da alvorlige bivirkninger bedre kan tolereres i denne patientgruppe. På denne baggrund vurderes MCID til at være 5 %-point mellem grupperne.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger ønskes belyst, idet dette er et mål for, hvor stor en del af patienterne, som oplever så alvorlige bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke har gavn af at modtage lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at der som regel skal meget til, før patienter ophører behandling, og at dette effektmål derfor er et mål for, hvor tolerabel behandlingen er. En forskel på 5 %-point i andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger, vurderes klinisk relevant.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker desuden en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumeeet for lægemidlet.

3.4.3 Mindre vigtige effektmål for spørgsmål 3.1 og 3.2

Mortalitet anses altid for at være et kritisk effektmål, om end ikke for at være et effektivt effektmål i vurderingen af biologiske lægemidler inden for AD. AD-relateret død indtræder sjældent, og det anslås derfor ikke, at dette effektmål vil give nogen relevant information til vurderingen. I forhold til sikkerhed indgår det i effektmålet vedrørende alvorlige bivirkninger (SAEs). Det vil derfor ikke optræde som et særskilt effektmål i vurderingen af lægemidlet.

Sygefravær

Der ses et øget sygefravær hos patienter med AD. Fagudvalget vurderer dette effektmål som mindre vigtigt, da sygefravær afspejler eksemens sværhedsgrad, kløe og søvnproblemer der alle indgår som vigtige eller kritiske effektmål. Ligeledes forventes sygefravær tilstrækkeligt dækket gennem livskvalitet (DLQI).

Investigator's Global Assessment (IGA)

IGA-scoren er et objektivi værktøj, der anvendes til vurdering af sværhedsgraden af AD [20]. Der er mangel på standardisering af definitionerne og anvendelsen af værktøjet, hvilket gør sammenligninger på tværs af studier tvivlsomme [20]. Fagudvalget vurderer IGA som mindre vigtigt, da både SCORAD samt EASI foretrækkes som måleredskaber.

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)

POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de objektive scoringssystemer, da det giver en omfattende vurdering af AD-symptomer ud fra patientens perspektiv [21]. Fagudvalget vurderer POEM som mindre vigtig, da SCORAD og EASI foretrækkes som objektive scoringssystemer for AD-symptomer, samt SCORAD indeholder subjektiv vurdering af kløe og søvnproblemer. Derudover forventes patientperspektivet inddækket ved hjælp af livskvalitet vurderet ved DLQI.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Skala anvendt til at detektere stadier af angst og depression. Fagudvalget vurderer HADS som mindre vigtig, da skalaen ikke er generelt anvendt eller valideret indenfor AD.

European Quality of life-5 Dimensions (EQ-5D)

EQ-5D er et valideret mål for en sundhedsstatus. EQ-5D giver et simpelt generisk mål for sundhed til klinisk og økonomisk brug. I modsætning til DLQI er der ikke en præcis MCID for EQ-5D for dermatologiske sygdomme i litteraturen. Fagudvalget vurderer, at helbredsrelateret livskvalitet målt ved DLQI er et bedre udtryk for patienternes livskvalitet.

Hudinfektioner

Patienter med moderat til svær AD har øget forekomst af hudinfektioner. Fagudvalget vurderer effektmålet til at være mindre vigtigt, da det er reflekteret i EASI- og SCORAD-scores. Hvis eksemet forsvinder, forsvinder hudinfektioner også.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>Dupilumab / Dupixent</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>Atopisk dermatitis</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i></p>		
<p>Ciclosporin / Sandimmun / Ciqorin</p> <p><i>Termer for de(t) generiske navn(e), handelsnavn(e), alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) ekskluderes, fase I og IIa ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra

de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop på grund af bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 * 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (eventuelt i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker ikke at undersøge dupilumab til behandling af moderat til svær eksem til patienter der er kandidater til systemisk behandling svarende til EMA indikationen. Dette begrundes med, at der er årtiers erfaring med brug af specielt methotrexat og azathioprin til både andre dermatologiske patientgrupper og AD-patienter. Methotrexat og azathioprin foretrækkes derfor også fremfor ciclosporin, der har indikation til behandling af AD, da ciclosporin har en bivirkningsprofil, der ikke gør langtidsbehandling mulig (kan anvendes i < 2 år per levetid). Da patientsikkerheden vurderes højt lægger fagudvalget vægt på at mere erfaring med langtidsbehandling er nødvendig før at de vil anbefale denne behandling til populationen svarende til EMA indikationen. Der var stor enighed i fagudvalget mellem både behandlende læger, patient og patientrepræsentant på dette punkt. Derudover ønsker fagudvalget effekten af dupilumab undersøgt i patienter ≥ 18 år, med svær AD (SCORAD > 50) og svær opblussen i deres eksem. Dette er en særlig subpopulation af patienter, hvor der har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, og hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af opblussen i eksemet. Fagudvalget fremhæver at patienternes primære behandlingsmulighed er ciclosporin (komparator), men vil gerne have undersøgt effekten af dupilumab, da ciclosporinbehandlingen er forbundet med svære bivirkninger. Ciclosporin behandlingen er samtidigt den eneste af de eksisterende systemiske behandlinger, der har indikation til AD, og er derfor også det eneste systemiske behandlingsalternativ, hvor der må forventes at foreligge større RCTs.

7 Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedstidende/2010/maanedstidende_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udregning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2014.
3. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):226–32.
4. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491–8.
5. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):205–12.
6. Lewis V, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):169–80.
7. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–54.
8. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–37.
9. Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Miller IM, Ellervik C, Jemec GBE. Is adult atopic eczema more common than we think? - A population-based study in Danish adults. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):480–2.
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–48.
11. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(1):99–106.
12. Rehal B, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: A systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011;6(4).
13. Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, Dohil M, Eichenfield LF, Simpson EL, et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1318–25.
14. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.
15. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.

16. Lewis V, Finlay A. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):169–80.
17. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the dermatology life quality index (DLQI): Further data. *Dermatology.* 2015;230(1):27–33.
18. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502–7.
19. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(7):978–80.
20. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288–94.
21. Carolyn R. Charman, BM, BCh, MRCP; Andrea J. Venn, PhD, MSc; Hywel C. Williams, PhD F. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1513–9.

Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

Stilling	Navn	Udpeget af
Afdelingslæge, ph.d.	Rikke Bech	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Overlæge, ph.d.	Evy Poulsen	Region Syddanmark
Afdelingslæge, ph.d.	Kristina Sophie Ibler	Region Syddanmark
Afdelingslæge, ph.d.	Jakob Mutanu Jungersted	Region Hovedstaden
Klinisk farmaceut	Emma Johanna	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Afdelingslæge	Signe Livbjerg	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Professor, overlæge, ph.d.	Charlotte Gotthard Mørtz	Særligt inviteret af formanden
Privatpraktiserende speciallæge	Anders Clemmesen	Dansk dermatologisk selskab (DDS)
Patient	Anonym	Danske Patienter
Patientrepræsentant	Anne Holm Hansen	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p><i>Projekt- og metodeansvarlige:</i></p> <p>Thomas Linemann Mail: tli@medicinraadet.dk Tlf.: 30 34 46 49</p> <p>Agla Jael Fridriksdottir Mail: ajf@medicinraadet.dk Tlf.: 30 34 46 39</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf.: 21 34 24 86</p>
<p><i>Fagudvalgskordinator:</i></p> <p>Anette Pultera Nielsen Mail: apn@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 09 77</p>	