

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende dupilumab til svær atopisk eksem hos børn (6-11 år)

*Vers. 1.0*



# Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. dupilumab til svær atopisk eksem hos børn, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. dupilumab
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. eventuel efterfølgende dialog vedr. lægemidlets værdi og den sundhedsøkonomiske afrapportering
4. Medicinrådets vurdering vedr. dupilumab til svær atopisk eksem hos børn, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. dupilumab til svær atopisk eksem hos børn, version 1.0

# Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering

## Dupilumab

*Patienter med moderat til svær atopisk eksem  
6-11 år*



## 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.

## Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. juni 2021
Dokumentnummer	117584
Versionsnummer	1.0

©Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 23. juni 2021



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
3.1	Patientpopulation .....	4
3.1.1	Komparator .....	5
<b>4.</b>	<b>Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>5</b>
4.1	Antagelser og forudsætninger for model .....	5
4.1.1	Modelbeskrivelse .....	6
4.1.2	Analyseperspektiv .....	7
4.2	Omkostninger .....	7
4.2.1	Lægemiddelomkostninger .....	7
4.2.2	Hospitalsomkostninger .....	8
4.2.3	Patientomkostninger .....	12
4.3	Følsomhedsanalyser .....	13
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	14
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>15</b>
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse.....	15
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	16
<b>6.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>16</b>
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel .....	17
<b>7.</b>	<b>Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse .....</b>	<b>17</b>
<b>8.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>18</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>20</b>
<b>10.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>21</b>
10.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	21
10.2	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	21



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AIP</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>DKK</b>	Danske kroner
<b>DRG</b>	Diagnose Relaterede Grupper
<b>SAIP</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris



## 2. Konklusion

### **Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser**

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for dupilumab ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med ingen systemisk behandling og ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med methotrexat. Når analysen er udført med apotekets indkøbspriser (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning hhv. ca. 179.000 DKK og 154.000 DKK pr. patient.

De inkrementelle omkostninger ved behandling med dupilumab er næsten udelukket drevet af lægemidlets pris. Som følge deraf har behandlingens længde stor betydning for analysens resultat. Behandlingslængden kan potentielt være op til seks år, da patientpopulationen består af patienter mellem 6-11 år. I Medicinrådets hovedanalyse antages en gennemsnitlig behandlingens længde på 30 måneder, svarende til 2,5 år.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af dupilumab som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med ingen systemisk behandling og ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med methotrexat. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 2,6 mio. DKK i år 5 sammenlignet med ingen systemisk behandling og ca. 2,4 mio. DKK i år 5 sammenlignet med methotrexat.

## 3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af dupilumab som mulig standardbehandling på danske hospitaler til patienter med moderat til svær atopisk eksem i alderen 6-11 år.

Analysen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi-Aventis. Vi modtog ansøgningen den 10. marts 2021.

### 3.1 Patientpopulation

Atopisk eksem er en kronisk eller recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe samt perioder med akut opblussen [1]. Moderat til svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskoriationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2].

Andelen af børn (6-11 år) med svær atopisk eksem, som er kandidater til dupilumab, anslås at være 30-50. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter pr. år, der vil være kandidater til dupilumab jf. Medicinrådets protokol [3].



Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets protokol.

### 3.1.1 Komparator

Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af dupilumab på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

#### Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med placebo og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

#### Klinisk spørgsmål 2

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling (methotrexat, azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil) og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

## 4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for dupilumab sammenlignet med 1) ingen systemisk behandling og 2) systemisk behandling (methotrexat, azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil). I beregningen og præsentationen af resultater i relation til systemisk behandling er der taget udgangspunkt i methotrexat, da fagudvalget har tilkendegivet at det er dette lægemiddel, der overvejende bruges til patienterne i systemisk behandling. Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

### 4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Sammenligningen med ingen systemisk behandling er lavet på baggrund af data fra det randomiserede kliniske fase III-studie, LIBERTY AD CHRONOS [4] der direkte sammenligner effekten af dupilumab mod placebo hos voksne med svær atopisk eksem. Ansøger har inkluderet effektmålet *frekvens af opblussen af eksem*, da dette effektmål medfører direkte forskelle i omkostninger på tværs af behandlinger som følge af ambulante besøg. Det har dog ikke været muligt for ansøger at identificere studier der opgør frekvens af opblussen af eksem for dupilumab i forhold til systemisk behandling. Ansøger antager derfor, at patienter i systemisk behandling oplever opblussen svarende





til gennemsnitsfrekvensen mellem placebo og dupilumab. Ligeledes antager ansøger også, at effekten hos voksne observeret i LIBERTY AD CHRONOS vil være tilsvarende hos børn.

#### 4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandling af dupilumab, ingen systemisk behandling og methotrexat. Modellen estimerer omkostningerne forbundet med de enkelte behandlinger. Givet den antagne frekvens af opblussen for hver behandling, estimerer modellen ligeledes forskelle i omkostninger forbundet med at behandle disse. Ansøger har inkluderet det gennemsnitlige antal episoder med opblussen pr. år som effektmål i analysen, se Tabel 1.

**Tabel 1. Antal episoder med opblussen pr. år associeret med de forskellige behandlinger**

Behandling	Gennemsnitlig antal episoder med opblussen pr. år	Kilde
Dupilumab	0,15	Liberty ad CHRONOS
Ingen systemisk behandling	0,49	Liberty ad CHRONOS
Methotrexat	0,32	Antagelse

Ansøger antager, at en andel af patienterne vil frafalde behandling efter 16. uge som følge af bivirkninger eller manglende respons. Andelen af patienter, der frafalder, antages at variere mellem de forskellige behandlinger og er baseret på registerdata for frafald efter 2 års opfølgning [5,6]. Denne andel er omregnet til frafald efter 16 uger med en antagelse om, at frafaldsrisikoen er konstant. For behandling med dupilumab medfører dette en frafaldsprocent på 1,5 %, mens behandling med methotrexat er associeret med et frafald på 10,3 % i ansøgers analyse.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers modelantagelser

PEDS-studiet[7] som anvendes i vurderingsrapporten rapporterer en frafaldsfrekvens for børn i behandling med dupilumab. Medicinerådet vurderer dog ikke at PEDS-studiet er relevant at anvende i forbindelse med frafald, da studiet kun opgør frafald som følge af bivirkninger. Fagudvalget estimerer for behandling med dupilumab, at 3 % af patientpopulationen ikke vil være komfortabel med administrationsformen og derfor vil falde ud af behandlingen, se Tabel 2.

**Tabel 2. Patientfracfald efter 16 uger som følge af manglende klinisk respons på behandling**

Lægemiddel	Frafald efter 16 uger	Kilde
Dupilumab	3 %	Fagudvalgets vurdering
Methotrexat	10,3 %	Registerstudie [6]
Ingen systemisk behandling	0 %	N/A



*Medicinrådet accepterer ansøgers valg af model. Dog vælger Medicinrådet at ændre frafaldsprocenten for dupilumab til 3 % og øger behandlingslængden til 30 måneder i Medicinrådets hovedanalyse.*

#### **4.1.2 Analyseperspektiv**

I overensstemmelse med metoderne har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Det har ikke været muligt for ansøger at finde data på den gennemsnitlige behandlingslængde med dupilumab for patienter i alderen 6-11 år. Ansøger antager derfor, at den gennemsnitlige behandlingslængde er 10 måneder på baggrund af protokollen, som nævner, at effekten af dupilumab bør evalueres efter 16. ugers behandling og at behandling bør seponeres, såfremt patienten ikke har oplevet kliniske symptomer i 6 måneder. Tidshorizonten i ansøgers analyse er tilsvarende også 10 måneder.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv**

Fagudvalget vurderer at den gennemsnitlige behandlingslængde er omkring 30 måneder for både dupilumab og methotrexat. Denne antagelse ændres derfor i Medicinrådets hovedanalyse. Ændringen af behandlingslængden har stor betydning for analysens resultat. Tidshorizonten ændres derfor tilsvarende fra 10 måneder til 30 måneder.

*Medicinrådet øger tidshorizonten til 30 måneder i Medicinrådets hovedanalyse.*

## **4.2 Omkostninger**

I det følgende er ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af dupilumab sammenlignet med henholdsvis ingen systemisk behandling og methotrexat præsenteret. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

#### **4.2.1 Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren* estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Ansøger baserer lægemiddeldoser på Medicinrådets protokol.

Dupilumab og methotrexat doseres efter vægt:

- Dupilumab ved kropsvægt < 60 kg: initial dosis 300 mg på dag 1 og 15, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge.
- Dupilumab ved kropsvægt ≥ 60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg), efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 2. uge.
- Methotrexat: 0,45 mg/kg pr. uge. Dette er baseret på, at den anbefalede dosis er 0,3 – 0,6 mg/kg pr. uge jf. Medicinrådets protokol.



Jf. ovenstående doseringsregimer er opstart- og vedligeholdelsesdosis forskellig for dupilumab, afhængig af patientens vægt. Ansøger har antaget en gennemsnitsvægt på 31,5 kg baseret på medianvægten for en 9-årig ifølge danske vægtkurver. Dermed antager ansøger, at ingen af patienterne, der behandles med dupilumab, skal have vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 2. uge.

Ansøger har ydermere antaget, at 30 % af patienterne i behandling med methotrexat får behandlingen administreret via injektionspenne som følge af intolerans for behandling med tabletter. Denne antagelse er baseret på vurderinger fra kliniske eksperter.

Omkostninger forbundet med fugtighedscreme og topikale glukokortoider er ikke inkluderet i analysen, da de antages at være identiske på tværs af behandlinger.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinerådet har udskiftet AIP med sygehusapotekets indkøbspris (SAIP), se Tabel 3.

**Tabel 3. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP, (april 2021)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Dupilumab	200 mg	2 stk.	██████	Amgros
Dupilumab	300 mg	2 stk.	██████	Amgros
Methotrexat	2,5 mg	100 stk.	██████	Amgros

Fagudvalget er ikke bekendt med at nogle patienter skulle få injektionsbehandling med methotrexat fremfor behandling med tabletter. Andelen af patienter, der behandles med injektionsbehandling, sættes derfor til 0 % i Medicinerådets hovedanalyse.

Fagudvalget vurderer, at der ikke vil være nogen patienter  $\geq 60$  kg i aldersgruppen 6-11 år, derfor udelades doseringen af dupilumab 300 mg hver anden uge i Medicinerådets hovedanalyse. Ifølge produktresuméet for dupilumab kan dosis for vægtklassen  $< 60$  kg øges til 200 mg hver anden uge. Fagudvalget vurderer, at 10 % af patienterne, der behandles med dupilumab, vil få opjusteret deres vedligeholdelsesdosis til denne dosis, hvorfor dette ændres i Medicinerådets hovedanalyse. Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultat.

*Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger. Dog ændres andelen der modtager methotrexat injektionsbehandling til 0 %. Andelen der får behandling med tabletter hæves tilsvarende til 100 %. Ligeledes hæves andelen af patienter der får 200 mg dupilumab hver anden uge fra 0 % til 10 %, mens andelen af dupilumab patienter der modtager 300 mg dupilumab hver fjerde uge sænkes fra 100 % til 90 %.*

#### 4.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har opdelt hospitalsomkostninger i opstart af behandling, behandling af opblussen, monitoreringsomkostninger og bivirkningsomkostninger.



### Administrationsomkostninger og behandling af opblussen

Ansøger antager, at de første to administrationer af dupilumab foregår på hospitalet i forbindelse med et ambulante besøg, hvorefter en forælder efterfølgende selv kan foretage administrationen af lægemidlet hjemmefra. Enhedsomkostningen for et ambulante besøg er fastsat via 2021 DRG 09MA98, svarende til 1.735 DKK (1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år). Ansøger vurderer, at et ambulante besøg ved opstart varer to timer.

Ansøger antager, at behandling med methotrexat i gennemsnit medfører 1,3 ambulante besøg i forbindelse med opstart af behandling, da 30 % af patienterne antages at have behov for et ekstra ambulante besøg for at skifte til injektionsbehandling med methotrexat.

Ansøger antager derudover, at patienterne kommer ind til et ambulante besøg hver gang en patient oplever en episode med opblussen.

### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger og behandling af opblussen

Fagudvalget vurderer, at nogle patienter, der behandles med dupilumab, vil få hver dosis administreret på hospitalet, da nogle forældre ikke er trygge ved selv at give behandlingen hjemme. Fagudvalget vurderer, at dette vil gælde for omkring 7,5 % af patienterne. Det gennemsnitlige antal ambulante besøg i forbindelse med administration af dupilumab øges derfor tilsvarende i Medicinerådets hovedanalyse.

Samtidig vurderer fagudvalget at det i gennemsnit tager fire administrationer på hospitalet, før forældrene er trygge ved at administrere dupilumab hjemmefra. Det første besøg vurderes at tage to timer, mens de efterfølgende besøg estimeres at tage en time. Dette ændres derfor i Medicinerådets hovedanalyse. På baggrund af fagudvalgets vurdering om at ingen patienter går over til injektionsbehandling med methotrexat, ændres antal ambulante besøg i forbindelse med methotrexat behandling fra 1,3 til 1,0 pr. patient i Medicinerådets hovedanalyse.

*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger, men ændrer andelen af patienter der permanent får administreret dupilumab på hospitalet, fra 0 % til 7,5 %. For den resterende andel af patienter i dupilumab behandling ændres antallet af besøg på hospitalet i forbindelse med opstartsbehandling fra 2 til 4 besøg. Ligeledes ændres antal besøg i forbindelse med opstart af methotrexat fra 1,3 til 1.*

### Monitoreringsomkostning

Ansøger inkluderer monitoreringsomkostninger i forbindelse med kontrolbesøg og blodprøvekontroller som ligger ud over de regelmæssige kontrolbesøg.

Ansøger antager, at monitorering af patienternes behandling og sygdom foregår på hospitalet i form af et ambulante besøg. Antallet af kontrolbesøg er baseret på udsagn fra en klinisk ekspert. Ansøger antager derudover, at grundet bivirkningsprofilen for methotrexat bliver patienter, der er startet på denne behandling, indkaldt til blodprøvekontroller, som ligger ud over de regelmæssige kontroller. Antallet af blodprøvekontroller er ligeledes baseret på udsagn fra en klinisk ekspert. De antagne frekvenser kan ses i



Tabel 4.

**Tabel 4. Ansøgers antagelser vedr. frekvens af kontrolbesøg og blodprøvekontroller for hhv. dupilumab, ingen systemisk behandling og methotrexat**

	Antal kontrolbesøg	Antal blodprøvekontroller
<b>Første år</b>		
Dupilumab	3,5	0
Ingen systemisk behandling	7	0
Methotrexat	4,5	7
<b>Efterfølgende år</b>		
Dupilumab	2,5	0
Ingen systemisk behandling	6	0
Methotrexat	4,5	4

Ansøger antager, at 85 % af blodprøvekontrollerne bliver foretaget på hospitalet i forbindelse med et ambulant besøg. Dette er baseret en antagelse om, at blodprøvekontroller i Region Nordjylland bliver foretaget i primærsektoren. Enhedsomkostning for ambulante kontrolbesøg og blodprøvekontroller er fastsat ved brug af DRG-taksten beskrevet i afsnit 4.2.2. For de 15 %, der antages at få taget blodprøvekontroller i primærsektor, beregnes enhedsomkostninger for konsultation og blodprøve ud fra de praktiserende lægers honorartabel 2019.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger**

Antallet af kontrolbesøg vurderes af fagudvalget at være ens mellem dupilumab og methotrexat, svarende til 3,5 kontrolbesøg det første år samt efterfølgende år, mens patienter, der ikke modtager systemisk behandling, vurderes at have 5 kontrolbesøg årligt.

I relation til blodprøvekontrol vurderer fagudvalget at patienter kommer til blodprøvekontrol hver 2. uge i to måneder. Derefter foretages blodprøvekontrol enten hver 6. uge eller 12. uge afhængig af bopælsregion. Samtidig vil ca. 30 % af patienterne, der får methotrexat, få taget blodprøvekontrollen hos egen læge. Disse ændringer inkluderes i Medicinrådets hovedanalyse. Ændringerne vurderes at have minimal betydning for analysens resultat. Medicinrådets antagelser vedr. antal kontrolbesøg og blodprøvekontroller ses i Tabel 5.

Medicinrådet justerer også omkostninger for konsultation og blodprøvetagning hos praktiserende læger til taksten gældende for 2021, således at omkostningen for en konsultation og blodprøvetagning bliver hhv. 146,79 og 50,29 DKK. Denne ændring forventes at have minimal betydning for analysens resultat.



**Tabel 5. Medicinrådets frekvens af kontrolbesøg og blodprøvekontroller uden for kontrolbesøg for hhv. dupilumab og methotrexat**

	Antal kontrolbesøg	Antal blodprøvekontroller
<b>Første år</b>		
Dupilumab	3,5	0
Ingen systemisk behandling	5	0
Methotrexat	3,5	4,5
<b>Efterfølgende år</b>		
Dupilumab	3,5	0
Ingen systemisk behandling	5	0
Methotrexat	3,5	4

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger. Dog ændres antal kontrolbesøg til 3,5 årligt for både dupilumab og methotrexat patienter. Samtidig ændres andelen af patienter i methotrexatbehandling, der får foretaget blodprøvekontrol i primærsektoren fra 15 % til 30 %.*

#### **Bivirkningsomkostninger**

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med dupilumab og methotrexat. På baggrund af det kliniske studie Liberty ad CAFÉ [8] estimerer ansøger at behandling med dupilumab medfører at 28 % af patienterne årligt vil få øjenbetændelse. Heraf vurderes det af kliniske eksperter at 10 % af disse patienter i første år og 5 % de efterfølgende år også vil have behov for en øjenlægekonsultation.

For patienter, der behandles med methotrexat, antager ansøger, at bivirkninger som mavesmerter, hovedpine, hoste og nedsat appetit er meget almindelige baseret på bivirkningsprofilen [9]. På baggrund af udsagn fra kliniske eksperter antager ansøger, at hver af disse bivirkninger optræder med samme frekvens (28 % pr. år) ved behandling med methotrexat. Det antages yderligere at 15 % af patienterne, som oplever bivirkninger som følge af methotrexat, har behov for lægebesøg det første år og 10 % de efterfølgende år.

Enhedsomkostningen for en øjenlægekonsultation er 255,92 DKK på baggrund af takstkort for øjenlægehjælp mens enhedsomkostning til en konsultation ved en praktiserende læge på 146,25 DKK er baseret på de praktiserende lægers honorar tabel for 2019.

**Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger**  
Bivirkningsfrekvenser for dupilumab og methotrexat kan ses i Tabel 6.



**Tabel 6. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med dupilumab og methotrexat**

	Dupilumab [%]	Methotrexat [%]
Øjenbetændelse	28,0	0,0
Mavesmerter	0,0	28,0
Hovedpine	0,0	28,0
Hoste	0,0	28,0

Fagudvalget vurderer, at frekvensen af mavesmerter som følge af behandling med methotrexat er en anelse overestimeret. I Medicinrådet hovedanalyse anvendes dog ansøgers estimat, da det vurderes at ville have en minimal betydning for analysens resultat. Medicinrådet justerer igen omkostninger for konsultation og blodprøvetagning hos praktiserende læger til taksten gældende for 2021, således at omkostningen for en konsultation og blodprøvetagning bliver hhv. 146,79 og 50,29 DKK. Denne ændring forventes at have minimal betydning for analysens resultat.

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger.*

#### **4.2.3 Patientomkostninger**

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens og pårørendes effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Patienttid for patienten og pårørende i forbindelse med opstart af behandling med dupilumab er sat til 2 timer, mens opstart med methotrexat er sat til 1,5 time. For dupilumab, methotrexat og ingen systemisk behandling er ambulante besøg i forbindelse med enten opblussen, kontrolbesøg eller blodprøvekontroller sat til 1,5 time. Konsultationer i primærsektoren som følge af bivirkninger er sat til at tage 1 time.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patient- og pårørende tid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. *Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.*

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger**

Ændringerne, som Medicinrådet har foretaget i relation til antal monitorerings- og opstartsbesøg beskrevet i afsnit 4.2.2 vil have en tilsvarende effekt på patientomkostninger. Tidsforbrug i forbindelse med opstart af behandling ændres fra 2 timer til 1,25 time, da fagudvalget vurderer at det første opstartsbesøg tager 2 timer, mens de tre efterfølgende besøg tager 1 time. Patienttiden inkluderer også tid til behandling af episoder med opblussen på hospitalet. Den anvendte patienttid kan ses i Tabel 7.



**Tabel 7. Estimat af effektiv patienttid i timer**

	Dupilumab	Methotrexat	Ingen behandling
<b>Første år</b>			
Besøg i forbindelse med administration af lægemidlet	5,84	1,25	0
Monitorering	5,48	13,08	8,24
Konsultationer i primærsektor	0,03	2,1	6
<b>Efterfølgende år</b>			
Besøg i forbindelse med administration af lægemidlet	1,22*	0	0
Monitorering	5,48	9,93	8,24
Konsultationer i primærsektor	0,01	1,23	6,0

\*Tallet afspejler de patienter der fortsætter med at få administreret lægemidlet på hospitalet

*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger. Dog ændres patienttid pr. ambulant besøg i forbindelse med opstart fra 2 timer til 1,25 time.*

### 4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre.

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følsomhedsanalyser inkluderet af ansøger kan findes i Tabel 8.

**Tabel 8. Følsomhedsanalyser og beskrivelse**

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Behandlingslængde	Gennemsnitlig behandlingslængde øges fra 10 måneder til 18 måneder
Blodprøvekontrol	Inklusion af blodprøvekontroller for patienter i behandling med dupilumab
Andel af patienter i methotrexat injektionsbehandling	Andel i injektionsbehandling sættes til 0 %, således at alle methotrexat patienter får tabletbehandling
Benyttelse af DRG-takst til 6-årige	Benyttelse af DRG-takst for ambulante besøg til 6-årige i stedet for 7-årige (1.477 DKK vs. 1.735 DKK)





Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Ændring af vedligeholdelsesdosis for dupilumab	Dosis ændres fra 300 mg hver 4. uge til 200 mg hver 2. uge for 30 % af patienterne

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinrådet vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyse, hvor omkostninger til blodprøver ved behandling med dupilumab medregnes, da fagudvalget vurderer, at man ikke vil foretage disse blodprøver. Ligeledes præsenterer Medicinrådet ikke følsomhedsanalysen, hvor andelen, der modtager methotrexat som injektionsbehandling, sættes til 0 %, da denne antagelse allerede indgår i Medicinrådets hovedanalyse. Følsomhedsanalysen hvor DRG-taksten for et ambulært besøg ændres, præsenteres ikke, da det ikke har væsentlig betydning for analysens resultat.

Medicinrådet vælger at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor behandlingens længden ændres til 72 måneder, svarende til 6 år, da der er usikkerhed om den gennemsnitlige behandlingens længde.

Medicinrådet vælger at præsentere følsomhedsanalysen, der viser hvad det betyder for de inkrementelle omkostninger hvis en større andel af patienterne skifter til 200 mg hver 2. uge. Andelen ændres dog til 20 % i stedet for 30 %, hvilket fagudvalget vurderer at være en mere plausibel andel.

*Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyse der viser betydningen for analysens resultat, hvis den gennemsnitlige behandlingens længde sættes til 72 måneder, og en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter i behandling med dupilumab der skifter til 200 mg hver 2. uge ændres fra 10 % til 20 %.*

## 4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 9 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse.

**Tabel 9. Basisantagelser for ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse**

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Gennemsnitlig behandlingens længde	10 måneder	30 måneder
Diskonteringsrate	0 %	0 % i år 1 3,5 % de efterfølgende år
Inkluderede omkostninger	Lægemediomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger	Lægemediomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger



Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Dosering af dupilumab	100 %: 300 mg hver 4. uge	90 %: 300 mg hver 4. uge 10 %: 200 mg hver 2. uge
Inkludering af spild	Nej	Nej

## 5. Resultater

### 5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de ændringer der er beskrevet tidligere.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK for sammenligningen med hhv. ingen systemisk behandling og methotrexat i Medicinrådets hovedanalyse.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 179.000 DKK og 154.000 DKK for sammenligningen med hhv. ingen systemisk behandling og methotrexat.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 10 og Tabel 11.

**Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med ingen systemisk behandling, DKK, diskonterede tal**

	Dupilumab	Ingen systemisk behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	35.752	28.793	6.959
Patientomkostninger	14.733	12.333	2.440
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 11. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med methotrexat, DKK, diskonterede tal**

	Dupilumab	Methotrexat	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Dupilumab	Methotrexat	Inkrementelle omkostninger
Hospitalsomkostninger	35.752	44.640	-8.888
Patientomkostninger	14.773	20.800	-6.027
<b>Totale omkostninger</b>	█	█	█

### 5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført følsomhedsanalyser baseret på parametrene listet i Tabel 12, ud fra samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse.

**Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
<b>Sammenligningen med ingen systemisk behandling</b>	
Resultatet af hovedanalysen	█
Dosis af dupilumab ændres fra 300 mg hver fjerde uge til 200 mg hver anden uge for 20 % af patienterne	█
Gennemsnitlig behandlingstid ændres fra 30 måneder til 72 måneder	█
<b>Sammenligningen med methotrexat</b>	
Resultatet af hovedanalysen	█
Dosis af dupilumab ændres fra 300 mg hver fjerde uge til 200 mg hver anden uge for 20 % af patienterne	█
Gennemsnitlig behandlingstid ændres fra 30 måneder til 72 måneder	█

## 6. Budgetkonsekvenser

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

- Dupilumab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.



- Dupilumab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

## 6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der på nuværende tidspunkt er 40 patienter i alderen 6-11 år, der kandiderer til behandling med dupilumab, og at der årligt vil komme 15 nye patienter. Såfremt dupilumab anbefales som standardbehandling, antager ansøger et fast markedsoptag på 30 % fra år 1, der medfører at 12 patienter vil starte behandling med dupilumab årligt i år 1-5

### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådets accepterer ansøgers valg af patientantal. Fagudvalget vurderer dog, at 100 % af patientpopulationen vil starte behandling med dupilumab i tilfælde af en anbefaling, se Tabel 13. Dermed ændres det antagne markedsoptag fra 30 % til 100 % fra år 1.

Tabel 13. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Dupilumab	40	15	15	15	15
Komparator*	0	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Dupilumab	0	0	0	0	0
Komparator*	40	15	15	15	15

\* Komparator dækker både over methotrexat og ingen systemisk behandling

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. patientantal, men ændrer antagelsen omkring markedsoptaget hvis dupilumab anbefales som standardbehandling jf. fagudvalgets vurdering.

## 7. Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for sammenligningen med hhv. ingen systemisk behandling og methotrexat. Resultatet er præsenteret i Tabel 14 og Tabel 15.





Som allerede nævnt er det ikke lykkedes ansøger at finde studier der kan anvendes til at beskrive forskelle i frekvens af opblussen af eksem mellem dupilumab og methotrexat eller nogen anden systemisk behandling. Effekten af dupilumab relativt til methotrexat er derfor forbundet med usikkerhed, hvorfor omkostningerne forbundet med behandling af opblussen er usikre. Det vurderes dog at denne usikkerhed har minimal betydning for analysens resultat.



## 9. Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem (internet) [internet]. Rationel Farmakoterapi. 2019 [citeret 26. april 2021]. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2010/~media/A8B34EEBDE6BD24354401611456644AA.ashx](https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2010/~/media/A8B34EEBDE6BD24354401611456644AA.ashx)
2. Mette Deleuran, Berit Carlsen, Simon Francis Thomsen, Elisabeth Holm CM og CV. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. [internet]. [citeret 22. april 2021]. Tilgængelig fra: <http://dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
3. Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af svaer atopisk eksem hos børn (6-11 år).
4. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–303.
5. Schaft J, Politiek K, Reek JMPA, Kievit W, Jong EMGJ, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):199–202.
6. Spekhorst LS, Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Kamsteeg M, Oosting AJ, et al. Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry. *Bd. 75, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. s. 2376–9.
7. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–93.
8. De Bruin-Weller Id M, Thac D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAF E)\* Accepted for publication. *Br J Dermatology Linked Editor Schmitt Br J Dermatol*. 2018;178:1220.
9. Pro.medicin Emthexate.



## 10. Bilag

### 10.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [redacted] og ca. [redacted] DKK over en tidshorizont på 10 måneder for sammenligningen med hhv. ingen systemisk behandling og methotrexat. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

**Tabel 16. Resultatet af ansøgers hovedanalyse sammenlignet med ingen systemisk behandling, DKK**

	Dupilumab	Ingen systemisk behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	13.760	14.072	-312
Patientomkostninger	6.447	5.665	782
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabel 17. Resultatet af ansøgers hovedanalyse sammenlignet med methotrexat , DKK**

	Dupilumab	Methotrexat	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	13.760	33.546	-19.786
Patientomkostninger	6.447	13.533	-7.086
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 10.2 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden patientomkostninger.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] og [redacted] DKK i år 5 for hhv. ingen systemisk behandling og methotrexat. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 18 og Tabel 19.





**Table 18. Applicant's main analysis for total budget consequences compared with no systematic treatment, mio. DKK, non-discounted figures**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Table 19. Applicant's main analysis for total budget consequences compared with methotrexat, mio. DKK, non-discounted figures**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

## Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	23.06.2021
Leverandør	Sanofi
Lægemiddel	Dupilumab (Dupixent)
EMA-indikation	Patienter i alderen 6-11 år med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling.

## Forhandlingsresultat

Amgros har følgende pris på dupilumab:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Dupilumab	200 mg	2 stk. sprøjte (SC)	8.620,34	████████	██
Dupilumab	300 mg	2 stk. sprøjte (SC)	9.128,10	████████	██████

Aftalen for dupilumab løber indtil 31.03.2022 med mulighed for 1 års forlængelse. Dupilumab bruges både til behandling af svær astma og atopisk eksem.

## Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på denne mindre patientpopulation ikke kan få en bedre pris end den vi har i dag. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

██  
██  
██

- [REDACTED]
- Medicinrådet har i marts 2020 godkendt dupilumab til standardbehandling af atopisk eksem hos børn fra 12-17 år, på dette tidspunkt var prisen den samme som nu.

## Konklusion

Det er Amgros' vurdering, at vi ikke kan få en bedre pris til denne mindre patientpopulation, da dupilumab allerede er godkendt til svær astma og voksne med atopisk eksem.

[REDACTED]

[REDACTED]

## Relation til markedet

[REDACTED]

## Status i andre lande

**Norge:** Under behandling<sup>1</sup>.

Der foreligger endnu ingen ansøgning for dupilumab til denne indikation i Sverige og UK.

---

<sup>1</sup> [Dupilumab \(dupixent\) - Indikasjon V \(nyemetoder.no\)](#)

**Fra:** [Fyhn, Birgitte /DK](#)  
**Til:** [Louise Klokke Madsen](#)  
**Cc:** [Dorthea Elise Christiansen](#); [Christian Schouenborg](#); [Katrine Jürs](#)  
**Emne:** RE: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for dupilumab til børn (6-11 år) med atopisk eksem  
**Dato:** 2. juni 2021 17:32:14  
**Vedhæftede filer:** [image001.png](#)

---

Dear Louise

Sanofi hereby approve the assessment of Dupixent but would like to mention that regarding question 2 the DMC have discounted use of adult data for dupilumab and yet only adult data are available for the comparators, which seems inconsistent. This means that the single study that compares dupilumab with cyclosporine (Ariens et al, 2019) is discounted and fewer data are generally available.

Br Birgitte

---

**From:** Louise Klokke Madsen <LKM@medicinraadet.dk>  
**Sent:** 12. maj 2021 13:20  
**To:** Fyhn, Birgitte /DK <Birgitte.Fyhn@sanofi.com>  
**Cc:** Dorthea Elise Christiansen <DEC@medicinraadet.dk>; Christian Schouenborg <CSC@medicinraadet.dk>; Katrine Jürs <KJU@medicinraadet.dk>  
**Subject:** Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for dupilumab til børn (6-11 år) med atopisk eksem

Kære Birgitte

Sekretariatet fremsender hermed udkast til Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for dupilumab til børn (6-11 år) med atopisk eksem.

Medicinrådet drøfter vurderingen af lægemidlets værdi og modelantagelserne for den sundhedsøkonomiske afrapportering den 26. maj 2021. I får besked fra sekretariat, hvis Rådet har ændringer til vurderingen udarbejdet af fagudvalget.

I har mulighed for at sende eventuelle bemærkninger til kategoriseringen af lægemidlets værdi og den sundhedsøkonomiske afrapportering. **Jeres frist for at indgive høringsvar er den 2. juni 2021.** I er selvfølgelig velkomne til at sende eventuelle bemærkninger inden denne dato. I må også gerne meddele, hvis I ikke har kommentarer til kategoriseringen.

Vurderer sekretariatet og fagudvalget, at jeres høringsvar giver anledning til at revurdere kategoriseringen af lægemidlets værdi, skal Rådet drøfte vurderingen igen. Det vil med overvejende sandsynlighed udskyde tidspunktet for Rådets drøftelse af anbefalingen. Jeres eventuelle høringsvar indgår i det materiale, som bliver fremlagt for Medicinrådet i forbindelse med behandlingen af anbefalingen. Jeres eventuelle høringsvar bliver offentliggjort sammen med anbefalingen.

Vh  
Louise

**Louise Klokke Madsen**

Sundhedsvidenskabelig konsulent

+45 21 30 02 59

[lk@medicinraadet.dk](mailto:lk@medicinraadet.dk)

**Medicinrådet**

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

**Medicinrådets behandling af personoplysninger**

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

# Medicinrådets vurdering vedrørende dupilumab til behandling af svær atopisk eksem hos børn (6-11 år)



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. maj 2021
------------------	--------------

Dokumentnummer	114011
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Atopisk eksem .....	6
3.2	Dupilumab.....	7
3.3	Nuværende behandling .....	9
3.3.1	Lokalbehandling .....	9
3.3.2	Systemisk behandling .....	9
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>10</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur .....	10
5.1.2	Databehandling og analyse .....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	13
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	20
5.2.1	Litteratur .....	20
5.2.2	Databehandling og analyse .....	21
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	24
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	24
5.3	Fagudvalgets konklusion .....	26
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>27</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>27</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>28</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>30</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>31</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>32</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	32
	Bilag 2: GRADE.....	35
	Bilag 3: Baselinekarakteristika.....	36
	Bilag 4: Studier ekskluderet af fagudvalget.....	38





# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at dupilumab til børn (6-11 år) med svær atopisk eksem samlet set har en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med ingen systemisk behandling. Vurderingen er baseret på evidens af lav kvalitet.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af dupilumab sammenlignet med de øvrige systemiske behandlinger **ikke kan kategoriseres**, da studierne er for forskellige til at kunne sammenlignes. Medicinrådet vurderer dog, at dupilumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end de øvrige systemiske behandlinger. Evidensen er af meget lav kvalitet.

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

AZA:	Azathioprin
CDLQI:	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CI:	Konfidensinterval
CsA:	Ciclosporin
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i> (system til vurdering af evidens)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IA:	Ikke angivet
IL:	Interleukin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MMF:	Mycophenolat mofetil
MTX:	Methotrexat
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
RR:	Relativ risiko
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (opikale glukokortikoider)
TEAE:	<i>Treatment emergent adverse event</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af dupilumab til svær atopisk eksem hos børn (6-11 år) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi. Medicinrådet modtog ansøgningen den 10. marts 2021.

Da de systemiske behandlinger til atopisk eksem ikke er godkendt til børn, vil dupilumab blive sammenlignet med placebo, og Medicinrådets anbefaling vil tage udgangspunkt i denne sammenligning. Medicinrådets fagudvalg vil derudover foretage en vurdering af dupilumab sammenlignet med dansk standardbehandling, uanfægtet om denne er off-label. Dog vil denne vurdering ikke danne grundlag for Medicinrådets anbefaling.

De kliniske spørgsmål er:

1. *Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med placebo og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*
2. *Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling (methotrexat, azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil) og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

### 3.1 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe samt perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling [1]. Moderat til svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskorationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2].

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [3], reducere børnenes daglige aktivitet og have en negativ indflydelse på deres skolegang [4]. Natlig kløe kan have stor betydning for hele familiens trivsel på grund af manglende søvn. Ligeledes lider en del børn med atopisk eksem af angst eller depression og har generelt nedsat livskvalitet [4].

Lokaliseringen af atopisk eksem varierer med alderen, hos små børn ses det ofte i ansigt, på kroppen og på ekstremiteternes strækkesider. Hos lidt større børn ses det ofte i bøjefurer.



Fagudvalget anerkender to måder at definere sværhedsgraden af atopisk eksem:

1. **Vurdering foretaget af læge i samarbejde med patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), hvor udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen vurderes. SCORAD indeholder en mere subjektiv vurdering vedr. kløe og deraf følgende søvnmangel, mens EASI kan vurderes objektivt. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kropsdel. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50) eller rigtig svær (50,1-72).
2. **Vurdering foretaget af patienten (eller forældre)** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). CDLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens livskvalitet, mens POEM omhandler patientens oplevede sværhedsgrad af eksem (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM). Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. Dette er især vigtigt hos patienter, hvor eksem har en mindre udbredelse, men med svær grad af hudaffektion lokaliseret til mindre områder af huden. Dette kaldes svær lokaliseret eksem, selvom der ikke nødvendigvis er tale om svær eksem defineret ved EASI eller SCORAD. Fagudvalget mener derfor, at der også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor det inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [5]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [6]. Hos børn forekommer atopisk eksem ofte sammen med andre atopiske sygdomme som astma og høfeber [2].

Hos langt de fleste børn debuterer atopisk eksem før 5-årsalderen, men en del af børnene vil vokse fra deres eksem i løbet af skolealderen [1]. Ca. 15 % af alle børn i Danmark, som fylder 6 år, har gennem det seneste år haft atopisk eksem (alle sværhedsgrader) [7]. Maks. 3 % af disse har svær eksem, heraf vil nogle have gavn af lokalbehandling og/eller nuværende systemiske behandlinger. Andelen af børn (6-11 år) med svær atopisk eksem, som er kandidater til dupilumab, anslås at være 30-50. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter pr. år, der vil være kandidater til dupilumab.

## 3.2 Dupilumab

Dupilumab er et biologisk lægemiddel, som er EMA-godkendt til patienter  $\geq 6$  år med svær til moderat atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Derudover har dupilumab også indikation til patienter  $\geq 12$  år med svær astma samt til kronisk bihulebetændelse med nasale polypper.

Dupilumab er anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationerne for svær astma og moderat til svær atopisk eksem, begge til patienter  $\geq 12$  år.



Denne protokol omhandler indikationsudvidelsen til svær atopisk eksem hos 6-11-årige, som er kandidater til systemisk behandling. Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Patientpopulationen blev i protokollen afgrænset til patienter, der har haft utilstrækkelig effekt af én systemisk behandling, hvilket er en indsnævring i forhold til EMA-indikationen. Det skyldes, at fagudvalget vægter patientsikkerheden højt, idet sygdommen ikke er livstruende. Fagudvalget ønsker derfor mere erfaring med brug af dupilumab og følgende langtidsbivirkninger, før de ønsker at anvende dupilumab til hele den population, der er defineret i indikationen. Derfor vurderer fagudvalget, at der bør afprøves én af de nuværende systemiske behandlinger før opstart af dupilumab, idet der er årtiers erfaring med brug af de andre systemiske behandlinger, og bivirkningerne er velkendte.

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til en del af IL-4R proteinet. 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 atopisk eksem. Dupilumab kan anvendes med eller uden topikal behandling.

Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller abdomen.

Dosis af dupilumab ved børn er baseret på kropsvægt:

- Ved kropsvægt på 15 til < 60 kg: initial dosis 300 mg på dag 1 og 15, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge. Kan efter lægens vurdering øges til 200 mg hver 2. uge.
- Ved kropsvægt  $\geq$  60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg), efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge.

Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at opnå sygdomskontrol og undgå opblussen.

Hvorvidt effekten af Dupilumab er tilstrækkelig vurderes efter mindst 16 ugers behandling ud fra EASI, CDLQI og POEM samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med barnet og dets forældre. Godkendelsen af dupilumab til voksne og unge har medført, at de nævnte måleredskaber nu anvendes som standard monitoreringsværktøjer i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at dette også bør gælde, hvis dupilumab godkendes til børn.

Effekten måles i klinikken hver 3. måned ved kontrol. Forældrene opfordres til at kontakte behandlende læge, hvis der opstår bivirkninger.

Dupilumab bør seponeres ved manglende effekt, vurderet efter 16 uger. Desuden bør behandlingen seponeres efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Hos voksne vurderes, om behandlingen bør fortsætte efter 12 måneders fravær af symptomer [2]. Fagudvalget vurderer, at det kunne være tidligere hos børn, da nogle børn vil vokse fra sygdommen. Ved seponering og efterfølgende opblussen af symptomer, kan systemisk behandling genoptages med samme eller andet præparat.



### 3.3 Nuværende behandling

Den nonfarmakologiske behandling af atopisk eksem består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder udtørring af huden, irriterende, infektioner og eventuelt komplicerende allergier. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader i tillæg til den øvrige behandling af atopisk eksem, da den hydrerer huden, forhindrer mikrofissurer, hudkløe og nedsætter behovet for topikalt glukokortikoid (TCS) [2].

Den farmakologiske behandling af atopisk eksem 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 sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele.

#### 3.3.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme) førstevalg til moderat til svær atopisk eksem. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt 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, efter at behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkningsprofilen, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige som forebyggende behandling i længere tid. Adhærens er fortsat et stort problem ved lokalbehandling, specielt under vedligeholdelsesbehandlingen hvor eksemet er i ro, og det kan medføre, at barnet/forældrene glemmer de daglige smøringer, og at lokalbehandlingen dermed mister effekt. Derfor anvendes begrebet 'optimeret lokalbehandling', hvilket forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS eller TCI.

#### 3.3.2 Systemisk behandling

Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret, og at der anvendes daglig fugtighedscreme og suppleres med TSC/TCI ved behov.

De systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af svær atopisk eksem hos børn, er methotrexat (MTX), azathioprin (AZA), mycophenolat mofetil (MMF) og ciclosporin (CsA). CsA er den eneste systemiske behandling, der er EMA-godkendt til behandling af svær atopisk eksem. EMA anbefaler dog ikke CsA til patienter under 16 år [8]. Ingen af de øvrige lægemidler har atopisk eksem som indikation, men har været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som standardbehandling over en længere årrække til patienter (både børn og voksne) som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling. MTX vil som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan CsA være det bedste behandlingsalternativ. Det kan være svært for børn at samarbejde ved de hyppige kontrolblodprøver, der skal foretages ved opstart af en systemisk behandling, hvilket kan have betydning for behandlingsvalget.



## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af svær atopisk eksem hos børn (6-11 år) beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med placebo og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 er baseret på det studie, der er angivet i protokollen (LIBERTY AD PEDS) samt et ekstensionsstudie heraf (LIBERTY AD PEDS-OLE).

#### Studiekaraktistika

Tabel 1 viser en oversigt over studier anvendt i ansøgningen og hvordan de er anvendt i vurderingen.

**Tabel 1. Oversigt over studier, karakteristika og anvendelse i besvarelsen af kliniske spørgsmål**

Publikationer	Klinisk studie ID-nummer	Population + relevante studiearme	Anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål samt effektmål
Paller et al. 2020. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> [9]	LIBERTY AD <b>PEDS</b> NCT03345914 Behandling: 16 uger Opfølgningstid*: 12 uger	Børn (6-11 år) med svær atopisk eksem, som er ukontrolleret med TCS Placebo + TCS (n = 123) Dupilumab 300 mg hver fjerde uge (600 mg startdosis uanset kropsvægt) + TCS (N=122)	Klinisk spørgsmål 1 og 2 <i>Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet og patientrapporteret; bivirkninger; livskvalitet; episoder med opblussen</i>
Cork et al. 2020. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in	LIBERTY AD <b>PEDS-OLE</b> NCT02612454 NCT02407756	Børn og unge (6-17 år) med svær atopisk eksem, som er ukontrolleret	Klinisk spørgsmål 1 og 2 <i>Bivirkninger</i>





Publikationer	Klinisk studie ID-nummer	Population + relevante studiearme	Anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål samt effektmål
children aged $\geq 6$ to $< 12$ years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. Br J Dermatol. [10]	Opfølgningstid*: 52 uger	med TCS (eller kontraindikation) Dupilumab 2 mg/kg or 4 mg/kg SC hver uge (n = 33). Ingen TCS.	

\* Opfølgningstid efter endt behandling

### Baselinekarakteristika

Baselinekarakteristika fremgår af bilag 3. Nedenfor beskrives de væsentligste forhold i studierne, som fagudvalget tager højde for i vurderingen.

**PEDS**-studiet omhandler børn (6-11 år) med svær atopisk eksem.

- Patienterne er ikke tilstrækkeligt kontrolleret med TCS.
- Patienterne anvendte medium-potent TCS samtidig med dupilumab eller placebo.
- Ca. 30 % havde tidligere modtaget én systemisk behandling.
- Det var tilladt at anvende akut behandling (højpotent TCS eller systemisk behandling) ved opblussen.
- dupilumab blev administreret i en af følgende doser:
  - 300 mg hver 4. uge, uanset vægt (initialdosis 600 mg) (N=122)
  - 100 mg hver 2. uge, for patienter  $< 30$  kg (initialdosis 200 mg) (n = 63)
  - 200 mg hver 2. uge, for patienter  $\geq 30$  kg (initialdosis 400 mg) (N=59)
  - matchende placebo + TCS (n =123)

Fagudvalget vurderer, at populationen i PEDS er sammenlignelig med den danske patientpopulation defineret i protokollen, og at studiet kan anvendes i vurderingen. Dog er kun omkring en tredjedel tidligere behandlet med en systemisk behandling, hvilket er færre end der vil være i dansk klinisk praksis, hvor patienter skal have afprøvet mindst én tidligere systemisk behandling. Fagudvalget vil tage højde for denne forskel i vurderingen.

**PEDS-OLE** er et igangværende ublindt, fase-III ekstensionsstudie af langtidsbivirkninger og effekt af dupilumab hos børn i aldersgruppen 6-11 år med ukontrolleret svær atopisk eksem. Studiet inkluderer børn, som indgik i to tidligere dupilumabstudier vedr. atopisk eksem; et fase IIa studie (NCT02407756) og PEDS.

Fagudvalget vurderer, at populationen i PEDS-OLE er sammenlignelig med den danske patientpopulation (børn), dog med de forbehold beskrevet i ovenstående angående PEDS. Fagudvalget vurderer at studiet kan anvendes i vurderingen vedr. langtidsbivirkninger hos børn.



### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet. Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 har ansøger anvendt studierne PEDS og PEDS-OLE. PEDS indeholder en direkte sammenligning mellem intervention (dupilumab + TCS) og komparator (placebo + TCS). Resultaterne baserer sig på alle randomiserede patienter i PEDS (*full analysis set*). PEDS-OLE anvendes til at belyse langtidsbivirkninger (op til 52 uger).

Ansøger har indsendt data som efterspurgt i protokollen for effektmålene *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*, *lægevurderet* (målt ved EASI) og *Livskvalitet* (målt ved CDLQI).

For effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret* (målt ved POEM) blev der i protokollen efterspurgt andelen, som opnåede en ændring på mindst 3 point på POEM. Denne opgørelse har ikke været muligt for ansøger at indsende, i stedet har ansøger angivet gennemsnitlig ændring fra baseline i de to behandlingsarme samt forskellen mellem dem. Fagudvalget vurderer, at disse data kan indgå i vurderingen i stedet for andelen, der opnår ændring på mindst 3 point.

For effektmålet *Bivirkninger* blev der i protokollen efterspurgt andelen, som oplever mindst en alvorlig bivirkning samt en opgørelse af langtidsbivirkninger (alle grader). Ansøger har angivet alvorlige uønskede hændelser samt en beskrivelse af bivirkninger i studierne, herunder langtidsbivirkninger. Bivirkninger er uønskede hændelser, som er vurderet at være relateret til behandlingen og udgør således en delmængde af de uønskede hændelser. Da ansøger også har indsendt en beskrivelse af bivirkninger, vurderer fagudvalget, at de indsendte data kan indgå i vurderingen.

For effektmålet *Episoder med opblussen* blev der i protokollen efterspurgt andelen af patienter, der oplever en eller flere episoder med opblussen i en periode på 16 uger. Ansøger har angivet klinisk betydende forværring i frekvens eller intensitet af eksemet, hvilket i PEDS blev registreret som en uønsket hændelse. Fagudvalget vurderer, at data indsendt af ansøger kan anvendes i vurderingen.

#### Dosering

I ansøgningen er der kun anvendt data for dupilumab i doseringen 300 mg hver fjerde uge uanset vægt. Doseringen for børn med kropsvægt over 60 kg (300 mg hver anden uge med startdosis på 600 mg) blev ikke undersøgt i PEDS. Det er ikke rapporteret, hvorvidt der indgik børn som vejede mere end 60 kg i studiet, men den gennemsnitlige vægt ved baseline var henholdsvis 31 kg (SD 9,4) og 32 kg (SD 10,8) i den anvendte dupilumab-arm og placebo-armen. Doseringer i dansk praksis er som følger:

- 300 mg hver 4. uge for patienter på 15-59 kg (initialdosis 300 mg på dag 1 og 15). Kan efter lægens vurdering øges til 200 mg hver 2. uge.
- 300 mg hver 2. uge for patienter > 60 kg (initialdosis 2 x 300 mg)

Fagudvalget vurderer, at de indsendte data kan anvendes i vurderingen, da langt størstedelen af danske børn i aldersgruppen 6-11 år vejer under 60 kg.



### 5.1.3 Evidensens kvalitet

#### Klinisk spørgsmål 1

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil, som fremgår af bilag 2.

Evidensgrundlaget består kun af et studie, derfor er der nedgraderet et niveau, da der er risiko for inkonsistens af resultaterne i forhold til yderligere potentielle studier. Det ene studie er relativt lille, derfor er estimerne usikre, hvilket ses ved de brede konfidensintervaller. Derfor er der også nedgraderet et niveau for unøjagtighed.

Da der i studiepopulationen i PEDS er ca. 30 %, som tidligere har fået en systemisk behandling, adskiller den sig fra den danske population, der ville være kandidater til dupilumab. Dette kan potentielt betyde, at effekten af dupilumab kan være overestimeret i studiet, da disse patienter muligvis vil have lettere ved at opnå respons. Der er dermed en vis indirekthed af datagrundlaget. Der er dog ikke nedgraderet yderligere på baggrund af indirekthed, da det i sig selv ikke forventes at kunne ændre konklusionen. Vurderingen er således ud fra en samlet vurdering af de usikkerheder der er ved datagrundlaget.

Evidensens kvalitet er samlet set lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### 5.1.4 Effektestimer og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1. Direkte analyser baseret på data fra PEDS (dupilumab vs. placebo).**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet	EASI: andel, der opnår mindst 75 % reduktion (10 %-point)	Kritisk	42,84 [31,54; 54,15]	Merværdi af ukendt størrelse	2,6 [1,9; 3,56]	Stor merværdi	Moderat merværdi
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	POEM: andel, der opnår en ændring på mindst 3 point (10 %-point)	Kritisk	IA	-			Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel, som oplever mindst en alvorlig uønsket hændelse (2 %-point)	Kritisk	0,00 [-3,24; 3,24]	Kan ikke kategoriseres	1,00 [0,14; 6,98]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader		Se tekst				
Livskvalitet	CDLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline (6 point)	Kritisk	-4,2 [-5,6; -2,8]	Ingen dokumenteret merværdi			Ingen dokumenteret merværdi
Episoder med opblussen	Andel, der oplever mindst en episode med opblussen i løbet af 16 uger (10 %-point)	Vigtig	-7,5 [-15,17; 0,17]	Ingen dokumenteret merværdi	0,47 [0,21; 1,05]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Merværdi af ukendt størrelse					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

MKRF: Mindste klinisk relevante forskel. CI: konfidensinterval. RR: relativ risiko. IA: ikke angivet. Grå felter betyder, at værdien ikke kan beregnes.



### **Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi symptomerne er stærkt generende for børn med svær atopisk eksem. Det kan være svært for børn ikke at klø sig de angrebne steder, hvilket kan give smertefulde forkradsninger. Natlig kløe kan desuden forstyrre nattesøvn for både barn og forældre. Det er imidlertid svært at måle kløe hos børn som et effektmål i sig selv, da det er et subjektivt mål. Derfor vurderes effektmålet ved andelen af patienter, der har en 75 % reduktion fra baseline på Eczema Area and Severity Index (EASI75). EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradsninger og lichenisering. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. En forskel på 10 procentpoint mellem dupilumab og placebo vurderes at være mindst klinisk relevante forskel for EASI75.

Der var 69,7 % af patienterne i behandling med dupilumab i PEDS, der mindst opnåede EASI75 ved uge 16, og 26,8 % i placebogruppen. Den absolutte forskel er dermed 42,84 procentpoint [31,54; 54,15]. Det vil sige, at ca. 40 %-point flere opnår EASI75 ved dupilumab sammenlignet med placebo, hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel. Baseret på den absolutte effektforskel har dupilumab derfor en merværdi af ukendt størrelse, sammenlignet med placebo.

Baseret på den relative effektforskel (RR 2,6 [1,9; 3,56]), som fremgår af tabel 2, har dupilumab foreløbigt en stor merværdi, sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab aggregeret har en moderat merværdi vedr. *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*. Fagudvalget har lagt vægt på den store merværdi for den relative forskel, men tager i den samlede vurdering højde for, at kun omkring en tredjedel af patientpopulationen i PEDS tidligere havde fået en systemisk behandling. Dette er en forskel fra patienter, som potentielt bliver kandidater til dupilumab i dansk klinisk praksis, idet de skal have afprøvet en anden systemisk behandling først. Dermed er der risiko for, at effekten kan være overestimeret baseret på PEDS. Den samlede vurdering er derfor, at dupilumab har en moderat merværdi.

### **Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret**

Ansøger har ikke leveret data som beskrevet i protokollen, derfor kan værdien ikke kategoriseres.

Ansøger har angivet den gennemsnitlige ændring fra baseline i POEM fra PEDS-studiet. Den gennemsnitlige ændring fra baseline var -13,6 point [-14,97; -12,23] i gruppen som blev behandlet med dupilumab + TCS, til sammenligning var ændring -5,3 point [-6,67; -3,93] i gruppen som blev behandlet med placebo + TCS. Den absolutte forskel er dermed -8,3 point [-10,2; -6,4], hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel.

Fagudvalget vurderer, at dette understøtter at dupilumab er effektivt til at reducere udbredelse og sværhedsgrad af eksem, sammenlignet med placebo. Den effekt, der ses i placeboarmen kan skyldes, at der er øget opmærksomhed på lokalbehandling af eksem under deltagelse i et klinisk studie.



### **Bivirkninger**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Bivirkninger* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for komplians. Der bør være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og der er et forventet behov for langtidsbehandling.

*Bivirkninger opgøres som både Andel, som oplever mindst en alvorlig bivirkning og Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader.*

#### **Andel, som oplever mindst en alvorlig bivirkning**

Den mindste klinisk relevante forskel blev i protokollen fastsat til 2 procentpoint.

I PEDS var der 1,7 % i både dupilumab- og placebogruppen, der oplevede mindst en alvorlig uønsket hændelse, svarende til to patienter i hver gruppe. I dupilumabgruppen var det fødevareallergi og bakteriel øjenbetændelse, og i placebogruppen var det astma og opblussen af eksemet. Ingen af hændelserne blev vurderet at være relateret til behandlingen. Den absolutte forskel er 0,00 [-3,24; 3,24]. Konfidensintervallet indeholder den mindste kliniske relevante forskel, både i positiv og negativ retning. Baseret på den absolutte forskel er der ingen klinisk relevant forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem dupilumab og placebo, og værdien kan ikke kategoriseres.

Baseret på den relative effektforskel (RR 1,00 [0,14; 6,98]), som fremgår af tabel 3, kan værdien af dupilumab ikke kategoriseres sammenlignet med placebo, fordi usikkerheden ved estimatet er for stor, da det er baseret på få hændelser.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen ved dupilumab, målt ved andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser, ser ud til at være acceptabel hos børn. Vurderingen hviler på et usikkert grundlag, da der kun er data fra ét randomiseret studie med relativt kort opfølgningstid.

#### **Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader**

Herunder følger en gennemgang af data for bivirkninger, indsamlet i op til et år, med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.

#### *PEDS*

Tabel 3 viser en oversigt over uønskede hændelser rapporteret i PEDS, hvor behandlingsperioden var 16 uger.

Forekomsten af injektionsreaktioner var 10 % i dupilumabgruppen og 5,8 % i placebogruppen. Ingen af reaktionerne var alvorlige eller førte til behandlingsophør. Forekomsten af øjenbetændelse var 6,7 % i dupilumabgruppen og 4,2 % i placebogruppen. Alle tilfælde, undtagen et, var milde-moderate og forsvandt ved behandling heraf. Forekomsten af forkølelse (nasopharyngitis) var 12,5 % i dupilumabgruppen og 6,5 % i placebogruppen.

Generelt er disse data i overensstemmelse med bivirkningsprofilen for dupilumab fra studier med unge og voksne, hvor der også ses en øget forekomst af injektionsreaktioner og øjenbetændelse. Dog bemærker fagudvalget, at den øgede forekomst af forkølelse



(nasopharyngitis) ikke er kendt hos unge og voksne. Det er imidlertid ikke en alvorlig bivirkning, selv om den kan være generende.

Nogle uønskede hændelser forekom hyppigere i placebogruppen, herunder opblussen af eksem, astma og hoste. To patienter i placebogruppen ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser (astma og opblussen af eksem). Ingen patienter i dupilumabgruppen ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser.

Fagudvalget vurderer, at den generelt lavere forekomst af uønskede hændelser med dupilumab (65 %) sammenlignet med placebo (73,3 %) primært skyldes, at dupilumab også har en effekt på type 2 inflammatoriske lidelser (herunder astma) og hudlidelser. Derfor anser fagudvalget astma og opblussen af eksem som et udtryk for manglende effekt i placebogruppen sammenlignet med dupilumabgruppen.

**Tabel 3. uønskede hændelser rapporteret gennem 16 ugers behandling med henholdsvis dupilumab og placebo (PEDS).**

Uønskede hændelser (MedDRA)	Placebo + TCS n = 120	Dupilumab 300 mg hver fjerde uge + TCS n = 120
Patienter med $\geq 1$ TEAE, n (%)	88 (73,3)	78 (65,0)
Patienter med $\geq 1$ alvorlig TEAE, n (%)*	2 (1,7)	2 (1,7)
Patienter med $\geq 1$ TEAE, som medfører permanent behandlingsstop†	2 (1,7)	0
Dødsfald	0	0
TEAEs rapporteret hos $\geq 5\%$ af patienterne, n (%)		
Opblussen af atopisk eksem	17 (14,2)	8 (6,7)
Astma	12 (10,0)	2 (1,7)
Høfeber	5 (4,2)	3 (2,5)
Forkølelse (nasopharyngitis)	8 (6,7)	15 (12,5)
Infektion i øvre luftveje	12 (10,0)	13 (10,8)
Virusinfektion i øvre luftveje	6 (5,0)	2 (1,7)
Opkast	8 (6,7)	6 (5,0)
Hoste	9 (7,5)	3 (2,5)
Hovedpine	10 (8,3)	6 (5,0)
Andre uønskede hændelser, n (%)		
Infektioner og parasitinfektioner	61 (50,8)	52 (43,3)
Øjenbetændelse‡	5 (4,2)	8 (6,7)
Hornhindebetændelse§	0	0
Hudinfektion¶	16 (13,3)	7 (5,8)
Reaktioner på injektionsstedet	7 (5,8)	12 (10,0)
Viral infektion med herpes	6 (5,0)	2 (1,7)

\*astma og opblussen af eksem (placebo); fødevareallergi og bakteriel øjenbetændelse (dupilumab).

†astma og opblussen.

‡Øjenbetændelse (conjunctivitis) inkluderer allergisk, viral og bakteriel øjenbetændelse, samt atopisk hornhindebetændelse.

§Hornhindebetændelse (keratitis) inkluderer ulcerativ, allergisk og atopisk hornhindebetændelse, samt herpes simplex i øjet.

¶Hudinfektioner blev vurderet individuelt og inkluderer bakteriel, viral og svampeinfektioner.

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TCS, topikale kortikosteroider; TEAE, treatment-emergent adverse event.

#### PEDS-OLE

PEDS-OLE rapporterer data for bivirkninger i en børnepopulation i op til 52 uger med dosering på henholdsvis 2 og 4 mg/kg. Dermed er PEDS-OLE det studie, som har den længste opfølgning i forhold til bivirkninger i den specifikke population. Alle 33 patienter



i PEDS-OLE rapporterer mindst en uønsket hændelse. Alvorlige uønskede hændelser var sjældne og forekom hos 2-3 af patienterne. Ingen af dem blev vurderet relateret til lægemidlet, og ingen førte til behandlingsophør. De mest almindelige behandlingsrelaterede uønskede hændelser var; forkølelse (47-56 %), opblussen i eksemet (13-29 %) og infektion med herpes (12-25 %). PEDS-OLE konkluderer, at behandling af børn i op til 52 uger med dupilumab er veltolereret og sammenlignelig med den øvrige bivirkningsprofil for dupilumab til unge og voksne.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag til at vurdere langtidsbivirkningerne hos børn ved behandling med dupilumab. Den længste opfølgningstid i studierne er et år, hvilket fagudvalget vurderer er for kort tid til at vurdere langtidsbivirkninger. PEDS-OLE er desuden et relativt lille studie, hvor børnene ikke får TCS i tillæg til dupilumab. Det er dermed ikke i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

Fagudvalget vurderer, at værdien af dupilumab aggregeret for effektmålet *Bivirkninger* ikke kan kategoriseres fordi datagrundlaget ikke giver fyldestgørende oplysninger vedr. bivirkninger hos børn, idet det er baseret på en relativt lille population fulgt over kortere tid.

Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningsprofilen for dupilumab ser ud til at være acceptabel for børn og kan behandles eller afhjælpes ved at stoppe behandlingen og forsøge en anden systemisk behandling.

### **Livskvalitet**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Livskvalitet* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det drejer sig om en kronisk, og for de svære tilfælde, invaliderende sygdom. Livskvalitet ønskes opgjort med spørgeskemaet Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) [12]), som er baseret på *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), men tilpasset børn. DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [13]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet. Et fald i scoren indikerer således en forbedring af livskvaliteten. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI [14,15] i gennemsnitlig ændring fra baseline. Der er i litteraturen ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for CDLQI til dermatologiske sygdomme, men for børn med atopisk eksem er det foreslået at anvende 6-8 point [16]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for aldersgruppen 6-11 år bør være 6 point.

Den gennemsnitlige ændring fra baseline i CDLQI score i PEDS, var i dupilumabgruppen -10,6 (SD 0,5), mens ændringen i placebogruppen var -6,4 (SD 0,5). Det resulterer i en forskel på -4,2 point [-5,6; -2,8], det vil sige, at den gennemsnitlige forbedring i livskvalitet var 4,2 point større ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebo (figur 1). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Baseret på den absolutte forskel har dupilumab derfor ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.





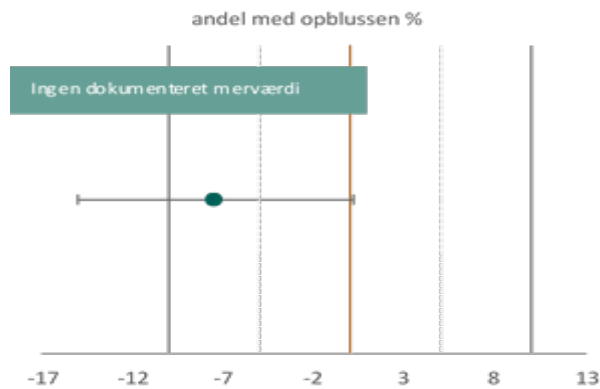
**Figur 1. Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Fagudvalget vurderer, at dupilumab ser ud til at have en effekt på livskvalitet, selv om den ikke er klinisk relevant. Årsagen kan være, at effekten på livskvalitet er længere tid om at slå igennem i forhold til objektive måleredskaber som EASI-score. Dette skyldes, at kløen kan vare ved længere, selv om eksemet har fortaget sig på huden. Hvis der er opstået fortykninger af huden, kan disse fortsat klø. Livskvaliteten måles delvist via daglige aktiviteter, som kræver en adfærdsændring, før der ses effekt. Denne vil ikke for alle være indsat i løbet af 16 ugers behandling, men ved fortsat behandling kunne det forventes, at en del af patienterne også vil opnå en effekt på livskvalitet.

#### **Andel der oplever episoder med opblussen**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Andel der oplever episoder med opblussen* et vigtigt effektmål, fordi opblussen defineres som sygdomsforværring, der kræver optrapning eller intensivering af behandling. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 10 procentpoints forskel i andel patienter, der oplever en eller flere episoder med opblussen.

I PEDS var der 6,7 % i dupilumabgruppen, der oplevede opblussen mod 14,2 % i placebogruppen. Den absolutte forskel var -7,5 procentpoint [-15,17; 0,17] (Figur 2). Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (Figur 2). Baseret på den absolutte forskel har dupilumab derfor ingen dokumenteret merværdi.



**Figur 2. Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for episoder med opblussen. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Baseret på den relative effektforskel (RR 0,47 [0,21; 1,05]), som fremgår af tabel 2, har dupilumab ingen dokumenteret merværdi, sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi for effektmålet *Andel, som oplever episoder med opblussen*.

Fagudvalget bemærker, at der er usikkerheder forbundet med vurderingen. Der er ikke angivet baselineværdier for opblussen i populationen, men niveauet forventes at være sammenligneligt i dupilumab- og placebogruppen. De 16 ugers opfølgningstid er forholdsvis kort, når man tager i betragtning, at sygdommen er fluktuerende med periodevis opblussen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne er udtryk for, at eksemets udbredelses- og sværhedsgrad bliver bedre, fordi sygdommen er bedre kontrolleret, men at der fortsat forekommer opblussen, fx grundet stress eller eksterne påvirkninger. Det er fagudvalgets erfaring fra behandling af patienter  $\geq 12$  år, at ved fortsat behandling med dupilumab kan en del af patienterne potentielt også opnå en effekt på opblussen, fordi den fulde effekt ikke kan forventes i starten af behandlingen. Dette forventes også at være tilfældet hos børn.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling (methotrexat, azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil) og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

### 5.2.1 Litteratur

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 findes der ingen direkte sammenlignende studier mellem dupilumab og komparatorer, derfor har ansøger udført en systematisk



litteratursøgning ved hjælp af søgestrengen fra protokollen. Det er ikke lykkedes ansøger at finde studier vedr. nogen af komparatorerne for aldersgruppen 6-11 år, derfor har ansøger i deres litteratursøgning inkluderet studier med voksne vedr. komparator efter aftale med sekretariatet.

Søgningen resulterede i, at ansøger har udvalgt 12 publikationer med data fra 11 kliniske studier vedr. dupilumab, AZA, MTX og CsA. Ansøger har ikke fundet nogen studier for komparatoren MMF. Tre af publikationerne vedr. komparatorerne [17–19] rapporterede ikke de i protokollen definerede effektmål, og to af publikationerne [20,21] var ikke sammenlignelige med dansk praksis (se begrundelser i bilag 4). Derfor er disse fem publikationer ikke inddraget i vurderingen. Udover studierne er EMAs EPAR vedr. dupilumab anvendt i søgningen.

### 5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Der findes ikke direkte sammenlignende studier mellem intervention (dupilumab) og komparatorer (AZA, MTX, CsA). Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 har ansøger derfor udført indirekte analyse, hvor der var muligt. Derudover er der lavet narrative sammenligninger.

Da alle studier for komparatorer er udført i en voksen population, har ansøger valgt, at sammenligningen med dupilumab også skal være udført i en voksen population. Ansøger argumenterer for, at det kliniske studie CAFÉ [22] bedst stemmer overens med populationen i det kliniske spørgsmål, fordi det inkluderer patienter med utilstrækkelig effekt, intolerance eller kontraindikation for systemisk behandling (CsA).

For at kunne anvende CAFÉ i en sammenligning mellem komparatorer undersøgt i en voksenpopulation har ansøger lavet en sammenligning mellem PEDS og CAFÉ og konkluderer, at resultaterne for dupilumab til børn er sammenlignelig med resultaterne i voksenpopulationen. Begge studier inkluderer patienter med svær atopisk eksem, og dupilumab blev i begge studier kombineret med TCS. I CAFÉ var der dog en del flere som tidligere havde afprøvet en systemisk behandling (op mod 80 %) sammenlignet med PEDS (ca. 30 %). I ansøgers analyse er det kun data for livskvalitet, der kan anvendes i en indirekte sammenligning mellem dupilumab (CAFÉ) og AZA.

Fagudvalget bemærker, at overførbareheden af data for livskvalitet fra voksne til børn er problematisk, da spørgeskemaet DLQI for voksne og CDLQI ikke helt kan sammenlignes [23]. Blandt andet adskiller den mindste klinisk relevante forskel sig mellem DLQI (4 point) [14,15] og CDLQI (6-8 point) [16]. Derfor vurderer fagudvalget, at sammenligningen af dupilumab mellem voksne og børn ikke skal anvendes i vurderingen. Fagudvalget mener dermed ikke, det er relevant at foretage en sammenligning af dupilumab og komparatorer baseret på en voksen population, og den indirekte analyse af livskvalitet er dermed ikke relevant.

Datagrundlaget for klinisk spørgsmål 2 er dermed PEDS, PEDS-OLE og studier vedr. komparatorer, som indgår i en narrativ sammenligning.



### Studiekarakteristika

PEDS og PEDS-OLE er beskrevet i afsnit 5.1.1. Tabel 3 viser en oversigt over studier vedr. komparatorer, der indgår i datagrundlaget for besvarelsen af klinisk spørgsmål 2.

**Tabel 4. Oversigt over studier, karakteristika og anvendelse i besvarelsen af klinisk spørgsmål.**

Publikationer	Klinisk studie ID-nummer Behandlings- og opfølgingsperiode	Population + relevante studiearme	Anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål/effekt mål
Schram et al. 2011. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. [24]	NL1806 (NTR1916) Behandling: 16 uger Opfølgningstid*: 12 uger	Voksne med svær atopisk eksem. Uden respons, kontraindicerede eller intolerante for CsA. Ikke tidligere behandlet med AZA eller MTX. <b>MTX</b> 10 mg/uge (evt. dosisøgning til 22,5 mg/uge) (n = 20) <b>AZA</b> 1,5 mg/kg/d (evt. dosisøgning til 2,5 mg/kg/d) (n = 22)	Klinisk spørgsmål 2 <i>Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet og patientrapporteret; bivirkninger; livskvalitet; episoder med opblussen.</i>
Goujon et al. 2018. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. [25]	NCT00809172 Behandling: 24 uger Opfølgningstid*: 0 uger	Voksne med moderat til svær atopisk eksem og utilstrækkeligt respons på TCS. <b>MTX</b> 15-25 mg/uge <b>CsA</b> 2,5-5 mg/kg/d + TCS i de første 4 uger	Klinisk spørgsmål 2 <i>Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet; bivirkninger; livskvalitet</i>

\* Opfølgningstid efter endt behandling

AZA = azathioprin; CsA = ciclosporin; d = dag; MTX = methotrexat; RCT = randomiseret klinisk forsøg; TCS = topikal kortikosteroid



### **Baselinekarakteristika**

Baselinekarakteristika fremgår af bilag 3. Baselinekarakteristika for dupilumabstudierne beskrives i afsnit 5.1.1. Nedenfor beskrives de væsentligste forhold i komparatorstudierne, som fagudvalget tager højde for i vurderingen.

**Schram:** Studiet omhandler voksne over 18 år med svær atopisk eksem, som behandles med enten MTX eller AZA.

- Patienterne havde tidligere utilstrækkelig effekt af CsA eller intolerance eller kontraindikation herfor.
- Andelen af patienter, der tidligere havde modtaget CsA, var ikke opgivet, hvilket gør det vanskeligt at afgøre, hvorvidt populationen er sammenlignelig med patientpopulationen defineret i det kliniske spørgsmål. Tidligere behandling med MTX og/eller AZA var ikke tilladt.
- Det var tilladt at anvende topikal behandling og antihistaminer under studiet.
- Patienterne kunne ved akut behov anvende orale kortikosteroider (OCS) maks. to gange i de første otte uger af studiet. Der var 10 % (2 ud af 20) og 18 % (4 ud af 22) for henholdsvis MTX- og AZA-armene, som anvendte OCS.
- Patienterne havde ved baseline en lavere sværhedsgrad af eksem sammenlignet med PEDS-studiet, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten af MTX og AZA i forhold til effekten af dupilumab.

Fagudvalget vurderer, at studiet er det af komparatorstudierne, som stemmer bedst overens med population til klinisk spørgsmål 2, defineret i protokollen. Det skyldes, at patienterne samtidig med MTX eller AZA måtte anvende TCS, og fordi populationen tidligere havde haft utilstrækkelig respons af en systemisk behandling eller oplevet intolerance eller kontraindikation herfor.

I PEDS-studiet havde kun 30 % tidligere afprøvet en systemisk behandling. Dette kan betyde, at der er forskel på, hvor vanskeligt det er at opnå effekt for patienterne i de to studier og dermed, at effekten af dupilumab vil være overestimeret i sammenligningen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne overordnet set ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af store usikkerheder herunder aldersforskellen, samt at patienterne i Schramstudiet tidligere havde afprøvet CsA, hvilket i dansk praksis ikke er førstevalg medmindre patienten har opblussen der kræver hurtigt indsættende effekt.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra Schram-studiet, med ovennævnte forbehold, kan anvendes til at belyse effekten af henholdsvis MTX og AZA i forhold til dupilumab.

**Goujon:** Studiet omhandler voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem, som behandles med enten CsA eller MTX.

- Patienterne havde tidligere utilstrækkeligt respons på TCS.
- Det var ikke et inklusionskriterium, at patienterne havde haft utilstrækkelig effekt af en systemisk behandling, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten for både MTX og CsA i forhold til effekten af dupilumab.
- Det er ikke angivet, hvor mange der har modtaget systemisk behandling.



- Samtidig behandling med TCS og antihistaminer var tilladt de første fire uger af studiet. Dosisøgning af MTX og CsA blev foretaget i uge 8 hos de patienter, der ikke havde opnået en reduktion i SCORAD på 50 % (hos hhv. 56 % og 49 % af patienterne), hvilket kan have overestimeret effekten for MTX og CsA for nogle patienter sammenlignet med dupilumab.
- Fagudvalget bemærker, at patienterne havde en lavere sværhedsgrad af eksem sammenlignet med PEDS-studiet, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten af MTX og CsA i forhold til effekten af dupilumab.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne overordnet set ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af store usikkerheder herunder aldersforskellen, forskel i sværhedsgrad af eksem, samt at det er uvist hvor mange af patienterne i Goujonstudiet, der tidligere havde fået en systemisk behandling.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra Goujon-studiet, med ovennævnte forbehold, kan anvendes til at belyse effekten af henholdsvis MTX og CsA i forhold til dupilumab.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Studierne er vurderet ved Cochranes risk of bias tool 2.0. Overordnet er det vurderet, at der er lav risiko for bias i dupilumabstudiet (PEDS), som er randomiseret og blindet. Goujon- og Schram-studierne er randomiserede, men patienterne er ikke blindede. Dette giver en risiko for bias. Det er dog vanskeligt at vurdere, på hvilken måde resultaterne risikerer at blive påvirket, da der er tale om to aktive arme, der begge har en effekt. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Der er ikke foretaget en GRADE-vurdering af evidensens kvalitet, da der er tale om narrative sammenligninger. Dette svarer derfor i praksis til at evidensens kvalitet er meget lav.

### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

Resultaterne for klinisk spørgsmål 2 beskrives nedenfor, hvor komparatorerne sammenlignes narrativt med dupilumab.

#### Eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Andelen med EASI75 er ikke rapporteret for nogen af komparatorerne AZA, MTX og CsA.

EASI scoren blev reduceret med -17,4 point [95 % CI -22,8; -12] ved MTX og -17,2 [95 % CI -23,1; -11,3] med AZA (Schram).

Til sammenligning blev EASI scoren reduceret med -82,1 point [95 % CI -86,8; -77,4] med dupilumab og -48,6 point [95 % CI -53,5; -43,7] med placebo.

Fagudvalget vurderer, at EASI-scoren ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af de store usikkerheder beskrevet i afsnit 5.2.2. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne fra EASI kan indikere, at effekten af dupilumab er bedre end AZA og MTX.

#### Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

For AZA var den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved POEM efter 12 uger -7,9 point [95 % CI -11,1; -4,7], og for MTX var det -6,9 [95 % CI -12,5; -1,3] (Schram). Dermed



afspejler punkttestimaterne for begge komparatorer en klinisk relevant effekt (3 point for voksne), dog bedst for AZA.

Ændringen i POEM er ikke rapporteret for CsA.

Til sammenligning var den gennemsnitlige ændring fra baseline -13,6 point [95 % CI -14,97; -12,23] med dupilumab og -5,3 point [95 % CI -6,67; -3,93] med placebo.

Fagudvalget vurderer, at POEM-scenen ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af de store usikkerheder beskrevet i afsnit 5.2.2. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne fra POEM kan indikere, at effekten af dupilumab er bedre end AZA og MTX.

#### **Bivirkninger – andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser**

For AZA var der 0 % [0; 15], der efter 12 uger havde oplevet en alvorlig uønsket hændelse (Schram).

For MTX var der 0 % [0; 13,6], der efter 12 uger havde oplevet en alvorlig uønsket hændelse (Schram). Ligeledes var andelen 0 % [0; 6] efter 24 uger (Goujon).

For CsA var der 2,1 % [0; 6,3], der efter 24 uger havde oplevet en alvorlig uønsket hændelse (Goujon).

Til sammenligning var der 1,7 % [95 % CI 0,0; 4,0] i både dupilumab- og placebo-grupperne, som oplevede en alvorlig uønsket hændelse.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne ikke indikerer, at der er væsentlig forskel på risikoen for alvorlige uønskede hændelser med dupilumab sammenlignet med de øvrige systemiske behandlinger, og at risikoen er lav for alle behandlingerne.

#### **Langtidsbivirkninger**

Der foreligger ingen data på bivirkninger for komparatorerne i populationen i alderen 6-11 år.

Langtidsbivirkninger for AZA, MTX og CsA er dog kendte, eftersom de har været anvendt i mange år off-label. Da samtlige komparatorer potentielt er toksiske, bliver patienterne hyppigt monitoreret.

Fagudvalget bemærker, at bivirkninger og toksicitet for CsA bør monitoreres tæt, for eksempel ved blodprøver og blodtryksmålinger én gang om måneden. Fagudvalget er specielt opmærksom på nyrefunktionen, som kan blive påvirket hos patienter i behandling med CsA. Risiko for nyrepåvirkning og potentielt nyresvigt gør, at CsA er et mindre attraktivt behandlingsvalg. Især til børn hvor kompliance til eksempelvis kontrolblodprøver kan være svingende.

Bivirkninger for MTX, AZA og CsA er acceptable og velkendte, men kræver tæt monitorering, og at patienten tåler behandlingen. Eksempelvis kan kvalme dagen efter indtagelse af MTX være så udtalt, at patienten ikke kan trives med det.

Fagudvalget vurderer, at det er svært at kende langtidsbivirkningerne ved dupilumab i aldersgruppen, da de kliniske studier har en kort varighed. Dupilumab har dog været



anvendt i en årrække hos den voksne population til atopisk eksem, hvor fagudvalgets erfaring generelt er, at det er veltolereret. De systemiske behandlinger har man brugt i mange år, og derfor er erfaringen stor. Fagudvalget vurderer, at dupilumab kan have en bedre bivirkningsprofil end de øvrige systemiske behandlinger, men at langtidsbivirkninger (dvs. bivirkninger efter fx 5 og 10 års anvendelse) er svære at vurdere ud fra nuværende datagrundlag.

#### **Livskvalitet**

For MTX var den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved DLQI efter 16 uger -7,2 point (Goujon). For CsA var den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved DLQI efter 16 uger -8,9 point (Goujon). Dermed afspejler punkttestimaterne for begge komparatorer en klinisk relevant effekt (4 point for voksne).

Til sammenligning var den gennemsnitlige ændring fra baseline målt ved CDLQI efter 16 uger -10,6 [95 % CI -11,6; -9,6] med dupilumab og -6,4 [95 % CI -7,4; -5,4] med placebo.

Fagudvalget vurderer, at det er svært at sammenligne en DLQI score med en CDLQI score, derfor giver det ikke mening at sammenligne studierne af Schram og Goujon med PEDS. Fagudvalgets kliniske erfaring er dog, at eksisterende systemiske behandlinger også forbedrer børns livskvalitet, men størrelsesordenen er svær at vurdere i forhold til dupilumab.

#### **Episoder med opblussen**

For AZA var der 9,1 % [0; 21,1], der oplevede episoder med opblussen indenfor 12 uger (Schram). For MTX var der 15 % [0; 30,6], der oplevede episoder med opblussen indenfor 12 uger (Schram).

Til sammenligning var der med dupilumab 6,7 % [95 % CI 2,2; 11,1], der oplevede episoder med opblussen indenfor 12 uger, og for placebo 14,2 % [95 % CI 7,9; 20,4].

Fagudvalget vurderer, at episoder med opblussen ikke kan sammenlignes på tværs af studierne på grund af de store usikkerheder beskrevet i afsnit 5.2.2. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne for episoder med opblussen kan indikere, at effekten af dupilumab er bedre end AZA og MTX.

### **5.3 Fagudvalgets konklusion**

Fagudvalget vurderer, at dupilumab til børn (6-11 år) med svær atopisk eksem samlet giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med placebo.

Sammenlignet med placebo har dupilumab en moderat merværdi for effektmål *Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*, vurderet ved EASI75. For de øvrige effektmål er der ingen dokumenteret merværdi (*Livskvalitet*, *Opblussen*) eller værdien kan ikke kategoriseres på grund af usikkert datagrundlag (*Bivirkninger*) eller at data ikke er opgjort som angivet i protokollen (*Eksem udbredelses- og sværhedsgrad*, vurderet ved POEM). På den baggrund vurderer fagudvalget, at dupilumab har en merværdi i forhold til placebo, men at størrelsen af denne ikke kan fastslås på baggrund af det tilgængelige data.





Sammenlignet med de øvrige systemiske behandlinger kan værdien af dupilumab **ikke kategoriseres**, da studierne ikke kan sammenlignes.

Af samme grund kan fagudvalget ikke vurdere hvorvidt dupilumab er et bedre alternativ end de øvrige systemiske behandlinger. Nogle af resultaterne kan indikere, at dupilumab har en bedre effekt, men usikkerhederne er så store, at effektforskellen ikke kan vurderes.

Fagudvalget bemærker, at man hos børn kan være tilbageholdende med at bruge systemiske behandlinger, fordi en del børn vokser fra deres eksem med tiden. Desuden er de eksisterende systemiske behandlinger off-label og har kendte bivirkninger, herunder potentielt alvorlige. Ofte tolererer børn dog præparaterne godt, og der ses typisk ikke samme grad af bivirkninger som hos voksne. Derfor vil man, såfremt behandlingen virker, fortsætte under blodprøvekontrol.

## 6. Andre overvejelser

Ansøger var i protokollen blevet bedt om at belyse, hvilken betydning det kan have, at børn på henholdsvis 15 kg og 59 kg skal have samme dosis af lægemidlet.

### Ansøgers svar

I PEDS-studiet viste subgruppeanalyser for børn på over og under 30 kg, hvor dosis er forskellig, at der for begge vægtklasser var signifikant højere sandsynlighed for at opnå EASI75 ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebogruppen.

For børn under 30 kg var der 75 % der opnåede EASI75 med dupilumab 300 mg hver 4. uge og 60 % med 100 mg hver 2. uge.

For børn over 30 kg var der 75 % der opnåede EASI75 med dupilumab 200 mg hver 2. uge og 64 % med 300 mg hver 4. uge.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet.



## 8. Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedssbladet/2010/maanedssblad\\_nr\\_8\\_august\\_2010/behandling\\_af\\_atopisk\\_eksem#](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. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2019.
3. 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.
4. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2006;19(2):104–7.
5. 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.
6. 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.
7. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2p1):307–14.
8. Lægemiddelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
9. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–93.
10. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2020;
11. Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(11):1620–5.
12. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):734–59.



13. 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.
14. Shikiar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:36.
15. 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.
16. Farazi A, Jui V, Andrew F. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161.
17. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):324–30.
18. 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.
19. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1994;130(3):376–80.
20. 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.
21. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9513):839–46.
22. 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.
23. Finlay AY, Basra MKA. DLQI and CDLQI scores should not be combined. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):453–4.
24. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):353–9.
25. 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*. 2018;6(2):562-569.e3.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Formand	Indstillet af
Gabrielle Randskov Vinding <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland og Dansk Dermatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Har ikke specialet	Region Nordjylland
Kan ikke udpege	Region Midtjylland
Evy Paulsen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Kati Hennele Kainu <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Britt Nilausen <i>Sygeplejerske</i>	Danske Sygepleje Selskab
Anne Holm Hansen <i>Patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marianne Hald Clemmensen <i>Afdelingsleder, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Charlotte Gotthard Mørtz <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Emma Johanna Svedborg <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#), som er udviklet til vurdering af randomiserede studier.

**Table 5. Vurdering af risiko for bias: Paller et al. 2020 LIBERTY AD PEDS NCT03345914**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Randomization was performed using a centralized scheme, provided by an interactive response system assigned to the designated study pharmacist or qualified designee.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<i>Patients and all other personnel were blinded to all randomization procedures. Because of an operational error, 68 patients were potentially unblinded, and the sample size was increased to maintain study balance and power. A modified full analysis set (FAS), defined as all randomized patients but excluding the 68 potentially unblinded patients, was added as a sensitivity analysis.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	<i>97 og 93 % gennemførte de 16 ugers behandling i hhv. dupilumab og placebo gruppen. The placebo + TCS regimen had a higher proportion of patients requiring rescue medication (19.2%) than either dupilumab regimen (q2w + TCS, 4.9%; q4w + TCS, 2.5%). Sensitivity analyses (all observed values regardless of rescue treatment use) were consistent with the primary analyses.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<i>Patients and all other personnel were blinded to all randomization procedures.</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<i>Sammenligning af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering</i>
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Lav	<i>Der er en mindre andel af patienterne, der får rescue treatment og dermed har manglende data. Der er anvendt imputation, hvilket i sig selv giver en risiko for bias. Men da sensitivitetsanalysen er i overensstemmelse med ITT-analysen vurderes det, at der overordnet set er lav risiko for bias.</i>



**Tabel 6. Vurdering af risiko for bias: Schram et al. 2011**

Bias	Risk of bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Randomization was performed in a 1:1 ratio by using a computerized program (TENALEA Clinical Trial Data Management System) with the (nondeterministic) minimization method described by Pocock and Simon. Concealment of allocation was achieved by using a computerized program.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold for risiko for bias	<i>Clinical outcome measurements were assessed by trained efficacy assessors, who were blinded for allocation. Statistical analysis was performed by the third author, who was also blinded for allocation. Patients and safety assessors were not blinded.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	En lille andel ophører behandlingen, men det er ikke angivet, hvor mange der ikke mødte op til besøg og dermed fik deres resultat fra forrige besøg noteret. Det er dog en ret konservativ imputationsmetode (last observation carried forward), som derfor ikke forventes at øge risikoen for bias væsentligt.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold for risiko for bias	For SCORAD og EASI vurderes ikke at være risiko for bias, da assessors er blandede. For POEM og VAS (itch) kan der være bias, da det er patientrapporteret, og patienterne er ublindede.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold for risiko for bias	Svært at vide om der er udvalgt specifikke opgørelser af effektmål efter studiets afslutning, eller om det er prædefineret. Det er dog umiddelbart ikke et studie, hvor der er store kommercielle interesser i spil, og det er to aktive interventioner, der sammenlignes. Desuden er konklusionen, at der ikke er forskel på MTX og AZA – det tyder på, at der ikke har været forsøg på at skævvride data til den ene behandlings fordel.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Forbehold for risiko for bias	Patienterne er ikke blandede, og det er uvist, om en prædefineret analyseplan er fulgt.



**Tabel 7. Vurdering af risiko for bias: Goujon et al. 2018**

Bias	Risk of bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>The randomization was performed centrally using computer-generated random numbers.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold for risiko for bias	<i>Only the assessors were blind to the treatment allocation. The real allocated treatment was the random allocated treatment for all patients (no deviation from the intention-to-treat principle). One missing SCORAD index value at week 8 was replaced by interpolation between week 4 and week 12 values.</i>
Manglende data for effektmål	Lav	One missing SCORAD index value at week 8.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold for risiko for bias	For SCORAD og EASI vurderes ikke at være risiko for bias, da assessors er blindede. For DLQI kan der være bias, da det er patientrapporteret, og patienterne er ublindede.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold for risiko for bias	Analyseplan fremgår ikke – men på clinicaltrials.gov fremgår, at outcomes ikke er ændret undervejs. Dog: EASI nævnes ikke på clinicaltrials.gov, men fremgår af artiklen. SCORAD fremgår af clinicaltrials.gov, men nævnes ikke i artiklen.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Forbehold for risiko for bias	Patienterne er ikke blindede. Uvist hvilken påvirkning det har haft på risikoen for bias. Muligvis selektion af outcomes.





## Bilag 2: GRADE

**Tabel 8. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1: dupilumab vs. placebo til børn (6-11 år) med svær atopisk eksem (direkte sammenligning fra studiet LIBERTY AD PEDS).**

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	dupilumab	Placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut [95 % CI]			
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, lægevurderet: EASI75													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen			2,6 [1,9; 3,56]	42,84 [31,54; 54,15]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret: POEM													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen			-	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen			1,00 [0,14; 6,98]	0,00 [-3,24; 3,24]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
Livskvalitet													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen			-	-4,2 [-5,6; -2,8]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
Episoder med opblussen													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen			0,47 [0,21; 1,05]	-7,5 [-15,17; 0,17]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG	
Kvalitet af den samlede evidens							Lav <sup>c</sup>						

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet er bredt hvilket indikerer usikkerhed om estimatet. Dette skyldes det lave antal hændelser på grund af den forholdsvis lille population og korte opfølgningstid.

<sup>c</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



## Bilag 3: Baselinekarakteristika

Tabel 9. Baselinekarakteristika for inkluderede studer (fra ansøgningen).

Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y)	Sex % male	Weight (kg)	Duration of AD (y)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI	SCORAD	POEM	(C)DLQI	Pruritus (NRS/VAS)
Paller, 2020 <b>PEDS</b> 03345914	DUP 300 mg q4w N=122	8.5 (1.7)	47	31.0 (9.4)	7.4 (2.4)	Systemic medication:35 CS: 21 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 19 AZA: 1.7 CsA: 14 MTX: 5.8 MMF: 1.7	Any other concurrent atopic condition: 89 Food allergy: 63 Other allergies: 56 Allergic rhinitis: 61 Asthma: 46 Allergic conjunctivitis: 12 Hives: 12  Chronic rhinosinusitis: 4.2 Eosinophilic esophagitis:0.8	37.4 (12.5)	75.6 (11.7)	21.3 (5.5)	16.2 (7.9)	7.8 (1.6) (NRS)
	PBO N=123	8.3 (1.8)	50	31.5 (10.8)	7.2 (2.2)	Systemic medication:30 CS: 14 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 18 AZA: 0 CsA: 10 MTX: 9.2 MMF: 1.7	Any other concurrent atopic condition: 92.5 Food allergy: 69 Other allergies: 67.5 Allergic rhinitis: 60 Asthma: 45 Allergic conjunctivitis: 13 Hives: 6.7 Chronic rhinosinusitis: 3.3 Eosinophilic esophagitis: 0  Nasal polyps: 0	39.0 (12.0)	72.9 (12.0)	20.7 (5.5)	14.6 (7.4)	7.7 (1.5) (NRS)
Cork, 2020 <b>PEDS-OLE</b> 02612454 (and 02407756)	DUP qw 2 mg/kg	9 (2)	47	30.9 (9.0)	7 (3)	Nonsteroidal immunosuppressants: Not applicable	Any other concurrent atopic condition: Not applicable	21 (18)	52 (17)	17 (8)	12 (8)	6 (3)
	DUP qw 4 mg/kg	8 (2)	56	29.3 (8.6)	8 (2)			32 (20)	67 (18)	20 (5)	12 (4)	6 (2)



Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y)	Sex % male	Weight (kg)	Duration of AD (y)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI	SCORAD	POEM	(C)DLQI	Pruritus (NRS/VAS)
Schram, 2011	MTX N = 20	43.0 (14.7)	50	NR	39.8 (16.2)	NR	Asthma or allergic rhinitis: 95	27.9 (12.3)	57.2 (11.8)	19.8 (5.3)	Skindex-17 <sup>1</sup> 50.2 (11.7)	NR
	AZA N = 22	37.0 (14.1)	55	NR	33.1 (16.8)	NR	Asthma or allergic rhinitis: 82	30.4 (14.2)	58.4 (10.4)	19.5 (4.0)	Skindex-17 <sup>1</sup> 51.7 (8.6)	NR
Goujon, 2018	CsA N = 47	33 (10)	66	74 (14)	Median (25-75 pctl) 23 (19-29)	NR	NR	19 (12)	58 (15)	NR	12 (6)	NR
00809172	MTX N = 50	32 (9)	57	69 (11)	Median (25-75 pctl) 24 (14-29)	NR	NR	18 (0)	53 (14.2)	NR	13 (8)	NR

DUP: dupilumab. PBO: placebo. MTX: methotrexat. AZA: azathioprin. CsA: ciclosporin. TCS: topikale korticosteroider. SD: standardafvigelse. IQR: interkvartil range. EASI: Eczema Area and Severity Index (0-72; 0 = ingen sygdom). SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis (0-103; 0 = ingen sygdom). NRS: numerisk rangskala (0-10; 0 = ingen kløe). POEM: Patient Oriented Eczema Measures (0-28; 0 = ingen sygdom). DLQI: Dermatology Life Quality Index (0-30; 0 = ingen sygdom) HADS, Hospital Anxiety Depression Scale.



## Bilag 4: Studier ekskluderet af fagudvalget

### Azathioprin

**Meggitt:** omhandler patienter  $\geq 16$  år med moderat til svær atopisk eksem.

- Patienterne var utilstrækkeligt kontrolleret med daglig anvendelse af TCS.
- Det var tilladt at anvende fugtighedscreme og TCS. Høj potent TCS var dog ikke tilladt.
- 73-80 % havde tidligere modtaget enten systemisk behandling eller fototerapi. Det er dog ikke muligt at adskille disse andele fra hinanden, hvilket gør det vanskeligt at afgøre, hvorvidt populationen er sammenlignelig med danske patienter, som ville være kandidater til dupilumab.
- Data er indsamlet efter 12 ugers behandling, hvilket er kortere tid end effekten normalt vurderes på.
- SASSAD anvendes til at vurdere sværhedsgrad af eksemet. Det er ikke et redskab, som anvendes i dansk praksis.

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen ikke er sammenlignelig med patienter i dansk praksis. SASSAD anvendes ikke i dansk praksis til vurdering af sværhedsgrad af eksemet. Studiet vil derfor ikke blive anvendt i vurderingen.

### Ciclosporin

**Sowden:** Studiet omhandler voksne patienter med svær atopisk eksem.

- Patienterne havde utilstrækkeligt respons på tidligere behandlinger.
- Behandling med steroid, cytotoxiske lægemidler eller fotokemoterapi blev stoppet to uger op til studiestart.
- Det var tilladt at anvende TCS i studieperioden.
- Det er et crossoverstudie, hvor patienterne, blev randomiseret til enten CsA eller placebo i 8 uger, og herefter fik den anden behandling i yderligere 8 uger. Dermed er data indsamlet efter 8 ugers behandling, hvilket er halvt så lang tid som effekten i klinisk praksis vurderes på.
- Af de i protokollen definerede effektmål er der kun data for livskvalitet i studiet, målt ved eczema disability index (EDI; score fra 15-105).

Fagudvalget vurderer, at der er flere forbehold ved studiet. Studiet er ikke tidssvarende, herunder metoden til at vurdere sværhedsgrad af eksemet og livskvalitet. Det er desuden ikke sammenligneligt med klinisk praksis, at data indsamles efter kun 8 ugers behandling. Dog er dette ikke nødvendigvis problematisk ved ciclosporin, da effekten ved netop den behandling indsætter hurtigere end de øvrige systemiske behandlinger. Effekten er kun angivet for livskvalitet, hvor der er anvendt et måleredskab, som ikke anvendes i dansk praksis.

Fagudvalget vurderer, at studiet ikke er anvendeligt til en sammenligning med dupilumab og derfor ikke vil blive anvendt i vurderingen.

# Application for the assessment of dupilumab for treatment of severe atopic dermatitis in children (6-11 years)

## Contents

<b>1.</b>	<b>Basic information.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Abbreviations and definition of terms .....</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Literature search.....</b>	<b>12</b>
4.1	Databases and search strategy .....	12
4.2	Relevant studies .....	14
4.3	Main characteristics of included studies .....	17
4.3.1	Dupilumab studies.....	17
4.3.2	Azathioprine studies.....	20
4.3.3	Methotrexate studies.....	21
4.3.4	Cyclosporine studies.....	21
<b>5.</b>	<b>Clinical questions .....</b>	<b>24</b>
5.1	Clinical question 1 .....	25
5.1.1	Presentation of relevant studies .....	26
5.1.2	Results per study .....	27
5.1.3	Comparative analyses .....	28
5.2	Clinical question 2 .....	29
5.2.1	Presentation of relevant studies .....	29
5.2.2	Results per study .....	32
5.2.3	Comparative analyses .....	42
5.2.4	Conclusion on clinical question 5.2 .....	46
<b>6.</b>	<b>Safety results .....</b>	<b>47</b>
6.1	Long-term adverse drug reactions .....	47
6.1.1	Dupilumab .....	47
6.1.2	Azathioprine .....	52
6.1.3	Methotrexate .....	52

6.1.4	Cyclosporine .....	52
6.2	Conclusion on long-term safety .....	53
<b>7.</b>	<b>Other considerations .....</b>	<b>54</b>
7.1	Weight-based dosing of dupilumab .....	54
<b>8.</b>	<b>References.....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Appendices .....</b>	<b>57</b>
9.1	Literature search .....	57
9.1.1	Literature searches performed .....	57
9.2	Main characteristics of included studies .....	62
9.3	Baseline characteristics .....	66
9.4	Results per study .....	70
9.5	Results per PICO (clinical question).....	86
9.6	Statistical considerations .....	87

## List of tables

Table 1	Relevant studies included in the assessment. ....	14
Table 2	Summary and description of efficacy outcomes reported in this application.....	24
Table 3	Summary of results of the PEDS study at week 16.....	27
Table 4	Summary of results of the PEDS study at week 16.....	34
Table 5	Dupilumab efficacy at week 16 in children and adults.....	36
Table 6	Summary of results of the CAFÉ study at week 16.....	38
Table 7	Summary of results of the CHRONOS study at week 16 and/or 52.....	40
Table 8	Adverse events reported in patients in any treatment group during the 52-week CHRONOS study. ....	49
Table 9	Adverse events reported during the 16-week treatment period in the PEDS study (300 mg q4w + TCS). ....	51
Table 10	Literature search inclusion and exclusion criteria .....	57
Table 11	List of studies excluded based on full-text read .....	59
Table 12	Study characteristics.....	62
Table 13	Baseline characteristics .....	66
Table 14	Results of the PEDS study with dupilumab.....	70
Table 15	Results of the CAFÉ study with dupilumab.....	72

Table 16	Results of the CHRONOS study with dupilumab.....	74
Table 17	Results of Berth-Jones et al 2002 with AZA.....	77
Table 18	Results of Meggitt et al 2006 with AZA.....	78
Table 19	Results of Schram et al 2011 with MTX versus AZA.....	79
Table 20	Results of Goujon et al 2018 with MTX versus CsA.....	80
Table 21	Results of Sowden et al 1991 with CsA.....	82
Table 22	Results of Van Joost et al 1994 with CsA.....	84
Table 23	Results of Munro et al 1994 with CsA.....	85
Table 24	Results referring to the added clinical value of dupilumab versus azathioprine.....	86

## List of figures

Figure 1	PRISMA flow chart for literature search.....	13
Figure 2	MEDLINE search via PubMed.....	58
Figure 3	CENTRAL search via Cochrane Library.....	59

## 1. Basic information

Contact information	
<b>Name</b>	<b>Julie Sparre Wright-Mill</b>
Title	Market Access Manager
Responsibility	Project leader
Phone number	+45 3074 8900
Email	Julie.Mill@sanofi.com
<b>Name</b>	<b>Kristina Lings</b>
Title	MD, Dermatologist, Medical Advisor Immunology
Responsibility	Medical and scientific content of this application
Phone number	+45 2925 8187
Email	Kristina.Lings@sanofi.com
Statistical and medical writing assistance for this application was provided by Larix A/S, Lyskær 8b, DK-2730 Herlev	

Overview of the pharmaceutical	
<b>Proprietary name</b>	Dupixent®
<b>Generic name</b>	dupilumab
<b>Marketing authorization holder in Denmark</b>	sanofi-aventis groupe, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France
<b>ATC code</b>	D11AH05
<b>Pharmacotherapeutic group</b>	Other dermatological preparations, agents for dermatitis, excluding corticosteroids
<b>Active substance</b>	dupilumab
<b>Pharmaceutical form</b>	200 mg or 300 mg solution for injection
<b>Mechanism of action</b>	Dupilumab inhibits interleukin (IL)-4 and IL-13 signalling by specifically binding to the IL-4R $\alpha$ subunit shared by the IL-4 and IL-13 receptor complexes. Dupilumab inhibits IL-4 signalling via the type I receptor and both IL-4 and IL-13 signalling through the type II receptor. Blocking IL-4R $\alpha$ with dupilumab inhibits IL-4 and IL-13 cytokine-induced responses, including the release of proinflammatory cytokines, chemokines and IgE.



**Overview of the pharmaceutical**

<b>Dosage regimen</b>	<p>The recommended dose of dupilumab for children 6-11 years old is based on bodyweight:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In children with weight 15 kg to &lt;60 kg 2 initial bolus injections of 300 mg, one 300 mg injection on Day 1, and one 300 mg on Day 15 and subsequently 300 mg every 4 weeks (q4w). The dose may be increased to 200 mg q2w in patients with body weight of 15 kg to less than 60 kg based on physician's assessment.</li> <li>• In children with weight ≥60 kg an initial bolus injection of 600 mg (two 300 mg injections) followed by a 300 mg maintenance dose injected SC q2w.</li> </ul>
<b>Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)</b>	<p>Dupilumab is indicated for the treatment of severe atopic dermatitis in children aged 6 to 11 years old who are candidates for systemic therapy.</p>
<b>Other approved therapeutic indications</b>	<p>Atopic dermatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupixent is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.</li> </ul> <p>Asthma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupixent is indicated in adults and adolescents 12 years and older as add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation characterised by raised blood eosinophils and/or raised FeNO, who are inadequately controlled with high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment.</li> </ul> <p>Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupixent is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adults with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control.</li> <li>• Only 300 mg pre-filled syringe and pre-filled pen.</li> </ul>
<b>Will dispensing be restricted to hospitals?</b>	<p>Yes, only Hospitals dispensing rule BEGR.</p>
<b>Combination therapy and/or co-medication</b>	<p>Atopic dermatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupixent can be used with or without topical corticosteroids. Topical calcineurin inhibitors may be used, but should be reserved for problem areas only, such as the face, neck, intertriginous and genital areas. Patients receiving concomitant oral corticosteroids may reduce their steroid dose once clinical improvement with dupilumab has occurred.</li> </ul> <p>Asthma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In asthma, Dupixent is indicated as add-on treatment to high dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment.</li> </ul> <p>CRSwNP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In CRSwNP, Dupixent is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids.</li> </ul>

## Overview of the pharmaceutical

**Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations**

Dupixent 200 mg or 300 mg solution for injection in pre-filled syringe:

Pack size:

- 1 pre-filled syringe
- 2 pre-filled syringes
- Multipack containing 3 (3 packs of 1) pre-filled syringes
- Multipack containing 6 (3 packs of 2) pre-filled syringes

---

**Orphan drug designation**

No

---

## 2. Abbreviations and definition of terms

AAD	American Academy of Dermatology
AD	Atopic dermatitis
AE	adverse events
ANCOVA	Analysis of covariance
AZA	Azathioprine
BSA	Body surface area
BW	Body weight
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CI	Confidence interval
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps
CS	Corticosteroids
CsA	Cyclosporine A
d	Day
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DUP	Dupilumab
EASI	Eczema Area and Severity Index
EDI	Eczema Disability Index
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration (USA)
IGA	Investigator Global Assessment
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial number
ITT	Intention-to-treat
IWRS	Interactive voice/web response system
LS	Least square
m	Month
MCID	Minimal clinically important difference
MI	Multiple imputation
MMF	Mycophenolate mofetil
MTX	Methotrexate
NA	Not applicable
NR	Not reported
NRS	Numeric rating scale
NRT	Dutch Trial Register
OCS	Oral corticosteroids
OLE	Open-label extension
PBO	Placebo
po	Per os (orally)
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
QoL	Quality of life
qw	Weekly
q2w	Every 2 weeks
q4w	Every 4 weeks

SAE	Serious adverse event
SASSAD	Six Area, Six Sign AD
SC	Subcutaneous(ly)
SCORAD	SCORing Atopic dermatitis
SmPC	Summary of Product Characteristics
TBSA	Total Body Severity Assessment
TCI	Topical calcineurin inhibitors
TCS	Topical corticosteroid
TPMT	Thiopurine methyltransferase
VAS	Visual analogue scale
vs	Versus
wk	Week

### 3. Summary

#### *Product and indication*

Dupilumab is the active pharmaceutical ingredient of Dupixent and is a recombinant human monoclonal antibody of the immunoglobulin G4 (IgG4) type directed against the interleukin-4 receptor alpha (IL-4R $\alpha$ ) subunit and thereby inhibits both IL-4 and IL-13-mediated signalling. Dupixent is indicated for the treatment of severe atopic dermatitis (AD) in children 6-11 years old who are candidates for systemic therapy.

The recommended dose for children (6-11 years) is based on bodyweight:

- In children with weight 15 kg to <60 kg an initial bolus injection of 600 mg (two 300 mg injections, one on day 1 and one on day 15) followed by a 300 mg maintenance dose injected subcutaneously (SC) every 4 weeks (q4w).
- In children with weight  $\geq$ 60 kg an initial bolus injection of 600 mg (two 300 mg injections on the same day) followed by a 300 mg maintenance dose injected SC q2w.

#### *Clinical questions*

The following patient population and comparators were defined by the Danish Medicines Council (DMC), requesting data after at least 16 weeks of treatment:

Clinical question 1:

*What is the clinical value of dupilumab and optimised local treatment compared to placebo and optimised local treatment for children 6-11 years old with severe atopic dermatitis who have had inadequate effect of optimised local treatment and one systemic treatment, or who are not candidates for currently available systemic treatment?*

Clinical question 2:

*What is the clinical value of dupilumab and optimised local treatment compared to systemic treatment (methotrexate (MTX), azathioprine (AZA), cyclosporine (CsA), mycophenolate mofetil (MMF)) and optimised local treatment for patients 6-11 years old with severe atopic dermatitis who have had inadequate effect of optimised local treatment and one systemic treatment, or who are not candidates for currently available systemic treatment?*

#### *Methods and data*

The methods followed the general requirements defined in the current version of the Process and Methods Guide of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications and the specific requirements in the protocol for dupilumab. A deviation from the protocol was made in the answer to question 2: Studies in adults were included, since the dupilumab phase 3 study in children is currently the only published study on a systemic treatment for AD in children.

Systematic literature searches for this application were performed in MEDLINE via PubMed and CENTRAL via Cochrane Library on 06-Jan-2021 and identified 12 relevant publications reporting a total of 11 studies. Four dupilumab studies were included; 1 16-week study in children with severe AD receiving concomitant treatment with topical corticosteroids (TCS), 1 long-term safety study in children with severe AD not receiving concomitant TCS, 1 16-week study in adults with severe AD receiving concomitant TCS, and 1 long-term study in adults with moderate-to-severe AD receiving concomitant TCS. Seven studies with the requested comparators (8 publications) were identified; 2 AZA studies and 2 MTX studies were included; of these only the AZA studies were placebo-controlled, while the comparators in the MTX studies were AZA and CsA. One indirect comparison between dupilumab and AZA was performed. A total of 4 CsA studies were included; however, the studies were old and generally do not meet current

quality standards for reporting of clinical trials. Due to differences in quality, outcomes and duration of the CsA studies, any comparisons between dupilumab and CsA were not considered valid and therefore not performed. No relevant studies were identified for MMF.

#### *Answer to clinical question 1: Results in children with severe AD*

The 16-week study included children with severe AD who have had inadequate effect of optimised local treatment. It was not an inclusion criterion to have had inadequate effect of at least one systemic treatment or that the children were not candidates for currently available systemic treatment. Approximately one third of the included children had a history of systemic treatment. Treatment with dupilumab and concomitant TCS resulted in statistically significant and clinically important benefits compared to placebo and concomitant TCS in the proportion of patients with 75% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI-75). A statistically significant benefit that was not clinically important according to the minimally clinically important difference (MCID) criteria defined by DMC in the protocol, was reported for the Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI). There was a statistically significant difference in the mean change from baseline in Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) score of more than the 3 points in dupilumab's favour, but the clinical relevance could not be determined since the outcome was not reported as defined in the protocol. There were no differences between the dupilumab and placebo groups in the proportion of patients who experienced serious adverse events (AEs) and the numerical difference in dupilumab's favour in AD exacerbations also was not statistically different or clinically important.

#### *Answer to clinical question 2: Efficacy of dupilumab vs AZA, MTX, CsA and MMF*

To compare dupilumab with the mentioned comparators, the efficacy in adults was assessed since no relevant studies in children exist. Efficacy of dupilumab and concomitant TCS was similar in children and adults. In treatment-resistant adult patients with severe AD who have had inadequate effect of optimised local treatment and one systemic treatment, or who were not candidates for currently available systemic treatment, dupilumab + TCS resulted in statistically significant and clinically important benefits compared to placebo + TCS in EASI-75, proportion of patients with improvement of  $\geq 4$  in POEM score, as well as a statistically significant improvement in Dermatology Life Quality Index (DLQI) score that was not clinically important. On other outcomes, dupilumab + TCS resulted in statistically significant benefits in SCORing Atopic dermatitis (SCORAD)-50 and proportion of patients with improvement of  $\geq 4$  in pruritus (NRS).

Only one indirect comparison between dupilumab + TCS and the comparators could be performed; there was no statistically significant or clinically important difference between dupilumab + TCS and AZA on mean change from baseline in DLQI score. Only limited narrative comparisons could be performed between dupilumab, AZA and MTX at weeks 12-16. Compared to AZA, dupilumab + TCS provided larger differences vs placebo in DLQI and pruritus. In addition, dupilumab + TCS provided a clinically important improvement in disease extent and severity as assessed by the EASI-75, which could not be compared to the Six Area, Six Sign AD (SASSAD) score reported for AZA. In the MTX studies, the proportion of patients achieving SCORAD-50 was comparable in the dupilumab + TCS and CsA treatment groups and considerably lower in the MTX and AZA treatment groups, which had similar responder rates. Compared to MTX and AZA, dupilumab + TCS provided numerically larger effects on POEM, DLQI, pruritus and the risk of AD exacerbations.

No comparative analyses could be performed for dupilumab vs CsA in this patient population. However, a published indirect comparison of dupilumab data from the CHRONOS study vs data on CsA use in clinical practice, showed a higher proportion of EASI-75 responders after dupilumab treatment than after CsA treatment.

#### *Safety results*

Treatment with dupilumab was generally well tolerated in both adults and children. In adults, injection site reactions were very common adverse reactions in the AD development program. Common adverse reactions were headache,

conjunctivitis, blepharitis, eye pruritus, oral herpes, and eosinophilia. Very rare cases of serum sickness/serum sickness-like reactions have been reported. In the children population, no new safety concerns were identified, and the data were consistent with the currently known safety profile of the adult AD population. In both studies with adults and children, conjunctivitis was a reported AE. Most conjunctivitis events were mild to moderate in severity and resolved with treatment. It is currently assumed that the conjunctivitis is related to the underlying AD itself, since an increased frequency of conjunctivitis was not observed in the asthma population or in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis or eosinophilic oesophagitis.

Long-term use of the comparator systemic treatments was associated with numerous potential toxic effects. In children, the frequency, type and severity of adverse reactions with AZA were expected to be the same as in adults: bone marrow depression, viral, fungal and bacterial infections, life-threatening liver injury, hypersensitivity, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. The most serious adverse reactions of MTX included bone marrow suppression, pulmonary toxicity, hepatotoxicity, renal toxicity, neurotoxicity, thromboembolic events, anaphylactic shock and Stevens-Johnson syndrome. The principal adverse reactions associated with CsA included renal dysfunction, tremor, hirsutism, hypertension, diarrhoea, anorexia, nausea and vomiting, and increased risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly those of the skin. The use of CsA in children under 16 years of age for non-transplantation indications other than nephrotic syndrome is not recommended, due to its potential toxic effects.

#### *Conclusion*

In conclusion, dupilumab provides an effective and safe treatment option for children with severe AD who have had inadequate effect of optimised local treatment. Only limited evidence exists to support the efficacy of AZA, MTX and CsA in treatment of AD in adults and no data exist in children. Long-term use of these comparators was associated with numerous potential toxic and life-threatening effects.

## 4. Literature search

### 4.1 Databases and search strategy

Systematic literature searches were performed in MEDLINE via PubMed and CENTRAL via Cochrane Library on 06-Jan-2021 according to the search strategies provided by the Medicines Council [1]. No language or date limits were applied. The complete search strategies are provided in [Figure 2](#) and [Figure 3](#), respectively.

A total of 268 records were retrieved, 118 in MEDLINE and 150 in CENTRAL. After removal of duplicates and abstracts/posters, 142 records were left for screening. The records were screened and assessed by 2 researchers independently based on the PICO (patients, intervention, comparator, outcomes) and inclusion and exclusion criteria as described in the protocol [1]. The inclusion and exclusion criteria are summarised in section [9.1](#).

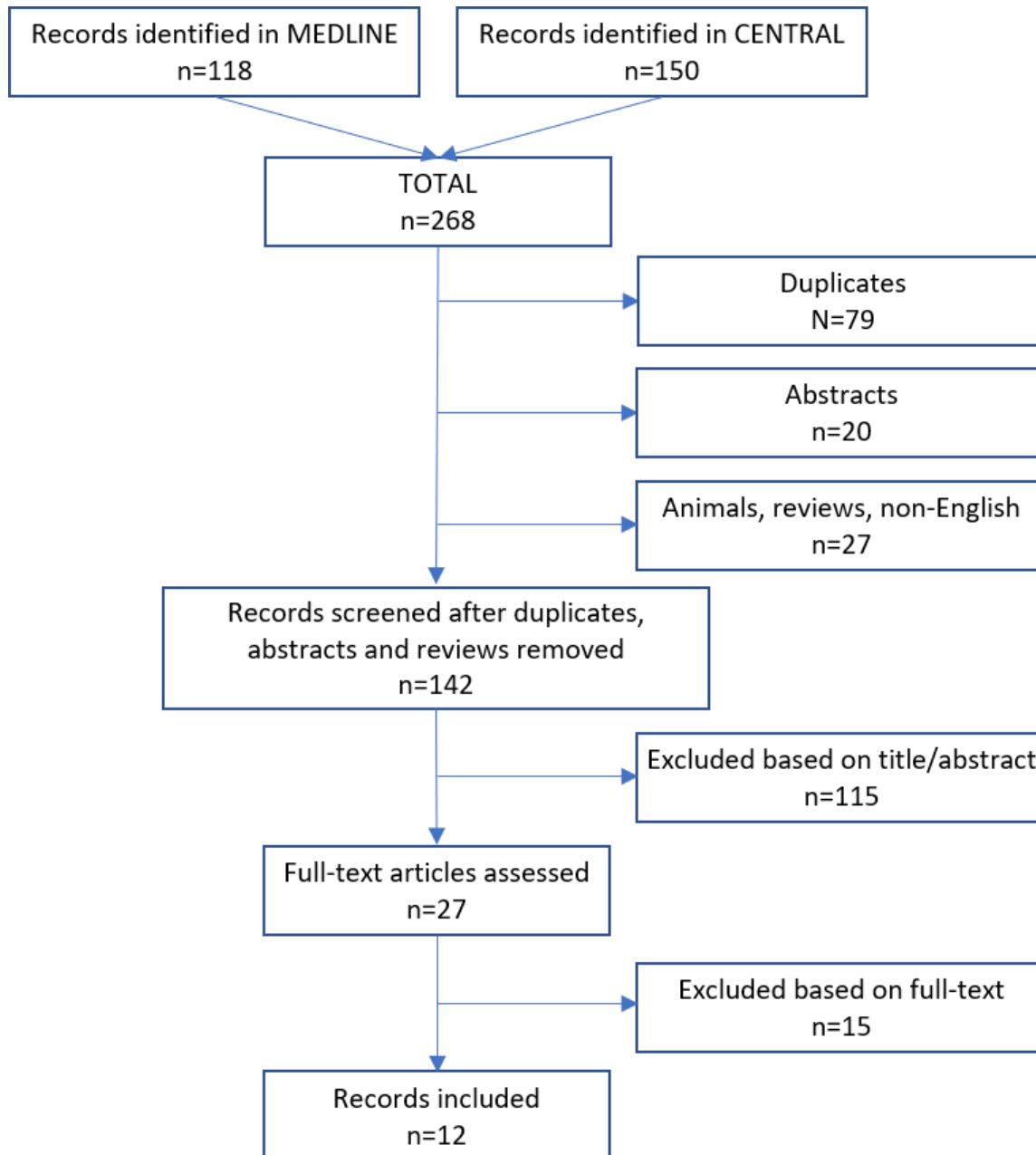
Based on screening at the title and abstract level, 114 references were excluded. Full-text screening was performed for 27 publications, and 15 references were excluded based on full-text read. These are included in the list of excluded references in section [9.1](#). Any disagreements during the selection process were resolved by discussion between the 2 reviewers. A PRISMA flow diagram of the selection process is provided in [Figure 1](#).

The 12 records selected covered 11 studies, as one study of CsA was published in 2 articles ([Table 1](#)) [2, 3]. No relevant studies with MMF were identified.

After selection of relevant articles, data were extracted into a project-specific Microsoft Excel table by one researcher and a second researcher independently checked the data extraction for accuracy and completeness. Any disagreements were resolved by discussion between the 2 reviewers.



Figure 1 PRISMA flow chart for literature search



## 4.2 Relevant studies

**Table 1** Relevant studies included in the assessment.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <sup>1</sup>
<b>Dupilumab trials</b>				
Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. Paller AS, et al. J Am Acad Dermatol. 2020 [4]	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, ≥6 Years to <12 Years of Age, With Severe Atopic Dermatitis. <b>LIBERTY AD PEDS</b>	<a href="#">NCT03345914</a>	Start of trial 17-November-2017 Primary completion date <sup>2</sup> 10-September-2019	1, 2
Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. de Bruin-Weller M, et al. Br J Dermatol. 2018 [5]	A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral Cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable. <b>LIBERTY AD CAFÉ</b>	<a href="#">NCT02755649</a>	Start of trial 31-January-2016 Primary completion date <sup>2</sup> 31-March-2017	2
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 [6]	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. <b>LIBERTY AD CHRONOS</b>	<a href="#">NCT02260986</a>	Start of trial September-2014 Primary completion date <sup>2</sup> October-2016	2

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <sup>1</sup>
Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged $\geq 6$ to $< 12$ years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. Cork MJ, et al. Br J Dermatol. 2020 [7]	An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients $\geq 6$ Months to $< 18$ Years of Age With Atopic Dermatitis. <b>LIBERTY AD PEDS-OLE</b>	<a href="#">NCT02612454</a> ( <a href="#">NCT02407756</a> )	Start of trial 15-October-2015 Estimated completion date <sup>2</sup> 17-December-2026	1, 2
<b>Azathioprine trials</b>				
Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Berth-Jones J, et al. Br J Dermatol. 2002 [8]		Not available	Not available	2
Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. Meggit SJ, et al. Lancet. 2006 [9]	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of azathioprine in moderate to severe atopic eczema.	ISRCTN58943280	Start of trial February-2001 Primary completion date <sup>2</sup> September-2002	2
<b>Methotrexate trials</b>				
A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. Schram ME, et al. J Allergy Clin Immunol. 2011 [10]	A 12-week single blind randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of methotrexate (MTX) versus azathioprine (AZA) treatment in adult patients with chronic severe atopic dermatitis (AD) followed by a 5 year follow up study.	Dutch trial register NL1806 (NTR1916)	Start of trial July-2009 Primary completion date <sup>2</sup> May-2015	2
Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. Goujon C, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 [11]	Multicenter randomised study of methotrexate efficacy versus cyclosporine in moderate to severe atopic dermatitis patients.	<a href="#">NCT00809172</a>	Start of trial December-2008 Primary completion date <sup>2</sup> April-2012	2
<b>Cyclosporine trials</b>				

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <sup>1</sup>
Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Sowden JM, et al. Lancet. 1991 [2]		Not available	Not available	2
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 [3]				
Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. van Joost T, et al. Br J Dermatol. 1994 [12]		Not available	Not available	2
Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. Munro CS, et al. Br J Dermatol. 1994 [13]		Not available	Not available	2

<sup>1</sup> Multiple clinical questions are defined in the protocol.

<sup>2</sup> Final collection of data for primary outcome measure.

### 4.3 Main characteristics of included studies

The main characteristics of the included studies are summarised in the tables in Section 9.2 and described briefly below.

#### 4.3.1 Dupilumab studies

##### 4.3.1.1 Paller et al. 2020 (LIBERTY AD PEDS)

The LIBERTY AD PEDS study (hereafter referred to as PEDS) was a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre phase III study to investigate the efficacy and safety of dupilumab therapy with concomitant TCS in children 6-11 years old with severe AD inadequately controlled with topical therapies [4].

After a screening period of up to 9 weeks, 367 patients were randomized 1:1:1 to receive treatment for 16 weeks with subcutaneous (SC) dupilumab 300 mg every 4 weeks (q4w) + TCS irrespective of weight (loading dose 600 mg); every 2 weeks (q2w) in a weight-based regimen + TCS: 100 mg q2w for patients 15 to < 30 kg (200 mg loading dose) or 200 mg q2w for patients ≥30 kg (400 mg loading dose); or matching placebo + TCS. All patients received concomitant once-daily medium-potency TCS starting 2 weeks before baseline.

Rescue treatment with high-potency TCS or systemic therapy was permitted for patients with an Investigator's Global Assessment (IGA) score of 4 or intolerable symptoms during the treatment period. Very-high-potency TCS were prohibited, even as rescue.

The study included children age 6-11 years with AD diagnosed ≥1 year before screening; IGA score of 4, Eczema Area and Severity Index (EASI) score ≥21, affected body surface area (BSA) ≥15%, weekly averaged baseline worst itch score (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS]) ≥4; weight ≥15 kg; and documented history of inadequate response to topical AD medication within 6 months of baseline.

The primary endpoint was the proportion of patients with an IGA score of 0 or 1 (clear or almost clear) at week 16; the co-primary endpoint in the European Union and EU reference countries was the proportion of patients with a ≥75% improvement in EASI (EASI-75) from baseline to week 16. Key secondary endpoints included percent change in EASI and weekly average of Peak Pruritus NRS from baseline to week 16.

The primary analysis was performed on the full analysis set (FAS), which included all randomized patients. A modified FAS, defined as all randomized patients but excluding the 68 potentially unblinded patients, was added as a sensitivity analysis for the co-primary and selected secondary endpoints. Efficacy was assessed in the FAS. The primary analysis for all efficacy variables compared the 2 dupilumab treatment groups (100/200 mg q2w + TCS and 300 mg q4w + TCS) with the placebo + TCS group. The co-primary endpoints and categorical secondary endpoints were assessed using a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by randomization strata (baseline weight group and region), with patients who received rescue medication or with missing values considered as non-responders. Continuous secondary endpoints were analysed using multiple imputation with analysis of covariance. Efficacy data after rescue medication use were treated as missing and imputed using multiple imputation.

##### 4.3.1.2 De Bruin-Weller et al. 2018 (LIBERTY AD CAFÉ)

The LIBERTY AD CAFÉ study (hereafter CAFÉ) was a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group multicentre study to confirm the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab administered in adults with severe AD for whom CsA had either not demonstrated adequate efficacy, had unacceptable side effects or for whom initiating CsA was not medically advisable [5].

After a 28-day screening period, 325 patients were enrolled and randomised (1:1:1) to SC dupilumab 300 mg once a week (qw) + TCS or 300 mg every second week (q2w) + TCS (loading dose 600 mg), or placebo + TCS for 16 weeks.

Patients who did not participate in the open-label extension (OLE) study were followed for 12 weeks after completion of treatment.

Medium-potency TCS was initiated 14 days prior to randomisation and used throughout the study. Low-potency TCS was used in areas of thin skin or where continued treatment with medium-potency TCS was considered unsafe. TCS could be tapered to a minimum of twice per week if lesions were under control. Rescue treatment consisted of potent or very potent TCS, topical calcineurin inhibitors (TCI) or systemic medication at investigator's discretion. Study drug was discontinued or temporarily halted in patients who received systemic rescue treatment. As in the other dupilumab studies, all patients were required to apply moisturisers twice daily for  $\geq 7$  consecutive days before randomisation and throughout the study.

The study included patients with severe chronic AD according to American Academy of Dermatology (AAD) Consensus Criteria [14], for whom treatment with potent TCS was indicated, and with an EASI score  $\geq 20$  at the screening and baseline visits. Patients should have a documented history of previous CsA exposure with inadequate response or unacceptable side effects, or no prior CsA exposure but for whom initiating CsA was not medically advisable. There was no specific requirement for baseline pruritus.

The primary endpoint was proportion of patients with EASI-75 at week 16, and secondary endpoints included proportion of patients with a 50% improvement from baseline in SCORAD (SCORAD-50) at week 16, percent change from baseline to week 16 in EASI, SCORAD, and peak daily pruritus NRS, change from baseline to week 16 in POEM and DLQI, proportion of patients with  $\geq 4$ -point improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS at week 16, and proportion of patients with EASI-75 at week 16 among patients with prior CsA exposure.

Randomisation was stratified by disease severity (IGA=3 vs IGA=4), region and prior CsA exposure (yes/no) according to a central randomisation scheme provided by an interactive voice/web response system (IWRS).

The primary efficacy analyses were performed on the FAS of all patients randomised, and as a supporting analysis on the per-protocol set excluding patients with major protocol violations. Safety analyses were based on the safety population that included all patients who received  $\geq 1$  dose of study drug. Binary primary and secondary endpoints were analysed by means of a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by randomisation strata. For each comparison, both co-primary endpoints (IGA response and EASI-75 response at week 16) had to be statistically significant (at the 2-sided 2.5%-level) in order to declare the corresponding dupilumab group superior to placebo. To account for missing values and/or intake of rescue medication, patients were counted as non-responders for the time points after withdrawal/first use of rescue medication. If a patient had a missing value at a given week, they were counted as a non-responder for that week. The continuous endpoints were analysed using MI with an ANCOVA model. Patients' efficacy data after rescue treatment usage were set to missing first and were then imputed by the MI method.

#### **4.3.1.3 Blauvelt et al 2017 (LIBERTY AD CHRONOS)**

The LIBERTY AD CHRONOS study (hereafter CHRONOS) was a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre study to confirm the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with TCS in adults with moderate-to-severe AD and inadequate response to TCS [6].

After a 35-day screening period, 740 patients were enrolled and randomised (3:1:3) to SC dupilumab 300 mg (qw) + TCS or 300 mg q2w + TCS (loading dose 600 mg), or placebo + TCS for 52 weeks. Patients were followed for 12 weeks after completion of treatment unless they were enrolled in the OLE study.

All patients initiated treatment with TCS at baseline. TCI could be used in areas of thin skin. Topical treatment could be tapered and stopped after lesions were under control. Rescue treatment consisted of any locally approved treatment including topical and systemic medication as well as phototherapy. Study drug was discontinued or temporarily halted

in patients who received systemic rescue treatment. In addition, as in the other dupilumab studies, all patients were required to apply moisturisers twice daily for  $\geq 7$  consecutive days before randomisation and throughout the study.

The eligibility criteria were similar to those of the CAFÉ study, except that participants EASI score had to be  $\geq 20$  at screening and baseline (CHRONOS  $\geq 16$ ) and that there was no requirement to have demonstrated inadequate effect or undesirable side effects of CsA or that CsA treatment was medically inadvisable. Patients were excluded if they had had important adverse effects of using topical medication or if  $\geq 30\%$  of the total lesion surface was in areas of thin skin that could not be safely treated with medium or high-potency TCS.

The co-primary endpoints were identical to those in the CAFÉ study, and the secondary efficacy endpoints included the same endpoints as listed above for the CAFÉ study. In addition, the proportion of patients with flares, defined as worsening of AD requiring re-institution, escalation or intensification of AD treatment, through week 52 was included as a secondary efficacy outcome in CHRONOS.

Randomisation, stratification and the statistical analyses were performed as in CAFÉ.

#### **4.3.1.4 Cork et al. 2020 (LIBERTY AD PEDS-OLE)**

The LIBERTY AD PEDS-OLE study (hereafter PEDS-OLE) is an ongoing, open-label extension (OLE), long-term, phase III study to investigate the long-term safety and efficacy of dupilumab in children  $\geq 6$  to  $< 12$  years with uncontrolled severe AD [7]. The study enrolled paediatric patients who participated in previous dupilumab AD trials, including a phase IIa study (NCT02407756) and the phase III study in children aged  $\geq 6$  to  $< 12$  years (PEDS).

In the phase IIa study patients received single-dose subcutaneous dupilumab (2 or 4 mg kg<sup>-1</sup>) with 8 weeks of follow-up followed by four weekly (qw) doses of subcutaneous dupilumab (2 or 4 mg kg<sup>-1</sup>) with 8 weeks of follow up. The 2-mg kg<sup>-1</sup> dose was chosen as the initial starting dose to evaluate the safety of dupilumab before progressing to the 4-mg kg<sup>-1</sup> dose. Patients who continued in the extension study followed the same weekly regimen.

The phase IIa study included children  $\geq 6$  to  $< 12$  years, with a documented recent history ( $\leq 6$  months before the screening visit) of inadequate response to topical AD medication(s), body surface area involvement  $\geq 10\%$  with AD lesions, and an Investigator's Global Assessment (IGA) score of 4 at baseline.

Low- and mid-potency TCS, TCI or both were allowed at the discretion of the investigator in either study. The use of systemic treatments for AD (systemic immunosuppressants and corticosteroids) was prohibited. If required, rescue treatment could be considered, initially with higher-potency TCS and then escalated to systemic treatment (corticosteroids or non-corticosteroid immunosuppressants; study treatment discontinuation was required during rescue treatment use).

The phase III OLE primary endpoints were incidence and rate [events per patient year (PY)] of treatment emergent adverse events (TEAEs). The main secondary endpoints included incidence and rate (events per PY) of serious TEAEs and TEAEs of special interest, the proportion of patients with an IGA score of 0 or 1, the proportion of patients with EASI-75 from baseline of the parent study, the percentage change from baseline of the parent study in EASI score and SCORAD score, and the change from OLE baseline in POEM and CDLQI.

No formal sample size or power calculations were performed. PK, safety and efficacy variables were summarized descriptively; no inferential statistical tests were prespecified in the statistical analysis plan to allow comparison between treatment arms. Any differences observed in the descriptive summary of the PK, safety and efficacy variables were based on numerical comparisons. For the phase III OLE study, an all-observed method was employed, regardless of rescue treatment use or whether data were collected after withdrawal from treatment (no missing values imputed).

Results from the phase IIa and OLE studies were recently published for children who participated in both studies, providing data after 52 weeks of treatment [7]. Results from adolescents included in the same studies were published in a separate article [15].

### **4.3.2 Azathioprine studies**

#### **4.3.2.1 Berth-Jones et al. 2020**

This was a randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study to investigate the efficacy, safety and tolerability of AZA in patients  $\geq 16$  years of age with severe AD which was uncontrolled despite daily use of potent TCS [8].

A total of 37 patients were randomised to AZA 2.5 mg/kg/d or placebo for 12 weeks followed by the alternate treatment for 12 weeks with no washout between treatment periods.

Topical therapy including moisturisers and potent TCS, and systemic antihistamines used at baseline could be continued during the study. Super-potent TCS and other systemic treatment for AD were not allowed.

The endpoints included disease activity and pruritus. Disease activity was assessed by use of SASSAD score which involves assessment of 6 signs (erythema, exudation, excoriation, dryness, cracking and lichenification) at 6 sites (hands, feet, arms, legs, head and neck, trunk) graded using a scale of 0–3 (none, mild, moderate, and severe). The severity of pruritus was assessed by a 0-100 mm visual analogue scale (VAS).

Mean changes from baseline to end of treatment on AZA and placebo were compared using a paired t-test. The primary analysis was performed on the intention-to-treat (ITT) population including all subjects who returned for at least one assessment during the treatment period.

#### **4.3.2.2 Meggit et al. 2006**

This was a randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of AZA in patients  $\geq 16$  years of age with moderate-to-severe AD which was uncontrolled despite optimal topical therapy [9].

A total of 63 patients were randomised in a 2:1 ratio to an oral suspension of AZA or placebo for 12 weeks. For the first 4 weeks, patients with heterozygous range thiopurine methyltransferase (TPMT) received AZA 0.5 mg/kg/d and patients with normal TPMT activity received AZA 1 mg/kg/d. For the remaining 8 weeks, doses increased to 1.0 mg/kg/d and 2.5 mg/kg/d, respectively.

Topical therapy including moisturisers and TCS could be used during the study. Highly potent TCS was not allowed.

The endpoints included disease activity (SASSAD), quality of life (QoL, assessed by the DLQI), and pruritus (10 cm VAS).

Data were included for ITT analysis if participants had taken at least one dose of the study drug. For every participant, linear regression slopes were fitted to disease activity measured during 12 weeks' treatment, and the weighted average regression slopes for AZA and placebo groups were analysed with the Matthews method. The overall change from baseline in pruritus over 12 weeks was analysed, and missing results were imputed with LOCF. The baseline variables TPMT range, referring centre, BSA  $>50\%$  vs  $\leq 50\%$ , and severe skin infection needing oral antibiotics in the month prior to the study were used as covariates in the analysis models, where possible.



### 4.3.3 Methotrexate studies

#### 4.3.3.1 Schram et al. 2011

This was a randomised, single-blind, parallel-group study to investigate the efficacy, safety and QoL of MTX vs AZA in adult patients with severe AD being unresponsive, contraindicated, or intolerant to CsA who had not previously been treated with MTX or AZA [10].

A total of 42 patients were randomised in a 1:1 ratio and treated with MTX 10-22.5 mg/week (wk) or AZA 1.5-2.5 mg/kg/d for 12 weeks. Both treatments were initiated on the low dose and escalated if a patient did not achieve  $\geq 25\%$  reduction in disease activity at a study visit.

Topical triamcinolone acetonide ointment (body), hydrocortisone ointment (face), and oral antihistamines were allowed to continue or start during the study. Oral corticosteroids (OCS) could be used as rescue medication twice during the first 8 weeks of the study.

The endpoints included EASI, SCORAD, POEM, QoL, and pruritus (VAS). QoL was assessed by use of the Skindex-17 tool with scores ranging from 0 to 85 points, and higher scores indicating more significantly impaired QoL.

Data were included in the ITT analysis if patients had taken at least one dose of the study drug. If a patient missed a visit, the score from the previous visit was used for the analysis. Categorical data were analysed using Fisher's exact test and continuous data using a t-test for independent groups.

#### 4.3.3.2 Goujon et al. 2018

This was a phase 3, randomised, evaluator-blind, parallel-group, multicentre, noninferiority study of MTX vs CsA in adult patients with moderate-to-severe AD and inadequate response to TCS/TCI [11]. Eligible patients had a score of  $>15$  on the SCORAD index.

Patients were randomised in a 1:1 ratio to MTX or CsA for 24 weeks. Treatment was initiated with MTX 15 mg/wk and CsA 2.5 mg/kg/d. After 8 weeks of treatment, doses were increased to MTX 25 mg/wk and CsA 5 mg/kg/d in patients who did not achieve 50% reduction in the SCORAD index.

The primary endpoint was SCORAD-50 at week 8. Secondary endpoints included EASI, SCORAD, and DLQI scores. In addition, AD exacerbations were assessed, defined by worsening of SCORAD compared to the previous visit.

According to the ITT principle, the primary analysis was performed on all randomised and evaluated subjects using the 95% unilateral lower confidence interval (CI) (equal to a 90% bilateral lower CI) to reject the noninferiority. The noninferiority margin was set to 20%. In a secondary analysis, a logistic regression model was used to estimate the difference in proportions between the 2 treatment arms taking into account the centre and considering the stratification variables as adjustment variables. The centre was introduced either as a random effect or as a fixed effect after merging the small centres and the other variables (severity strata or baseline SCORAD index) as fixed effects. The secondary efficacy outcomes were analysed with the same statistical methods and data on all patients evaluated at 4, 8, 12, 16, 20, and 24 weeks of treatment. Patients who stopped the study at week 8 for nonresponse, AEs, or other reasons were not evaluated at later timepoints.

### 4.3.4 Cyclosporine studies

#### 4.3.4.1 Sowden et al. 1991

This was a randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study to investigate the efficacy and safety of CsA in adult patients with severe refractory AD resistant to conventional therapy [2, 3].

A total of 33 patients were randomised to receive either CsA 5 mg/kg/d or placebo capsules for 8 weeks, then crossed over to the alternate treatment for an additional 8 weeks. After end of treatment, patients were followed for 4 weeks.

Treatment with systemic steroids, cytotoxic drugs, or photochemotherapy was stopped 2 weeks prior to the study, while TCS was continued and the frequency of application monitored.

The endpoints included disease activity, pruritus intensity, use of TCS and QoL. Disease activity was scored as 6 clinical features (erythema, purulence, excoriation or crusting, dryness or scaling, cracking or fissuring, and lichenification) graded at 6 defined body sites on a scale of 0 (none) to 3 (severe). Pruritus was scored as the severity of symptoms during the preceding 2 weeks on a 0-100 mm VAS. QoL was assessed by use of the Eczema Disability Index (EDI), a health related QoL measure, assessing daily activity, work or school, personal relationships, leisure and treatment over the previous month.

Comparisons between groups were made by analysis of variance. Disease activity score and pruritus at the end of each treatment period were analysed as a 2-period, 2-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 centre were separated; centre was excluded from the model if not significant. 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. The QoL 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.

#### **4.3.4.2 Van Joost et al. 1994**

This was a randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study to investigate the efficacy, safety and tolerability of CsA in adult patients with severe refractory AD which was resistant to previous therapies [12].

A total of 46 patients were randomised 1:1 to CsA 5 mg/kg/d or placebo for 6 weeks. In the event of increases in kidney or liver parameters, or blood pressure, the dose of CsA could be reduced by 25-50%. Patients were to discontinue treatment prematurely in the event of side-effects and/or poor or no response. Patients who had either completed the study or had to discontinue treatment prematurely and had side-effects, were followed up until all side-effects had resolved.

Concomitant medication such as systemic antihistamines and topical emollient therapy was prescribed throughout the study. The use was reduced or stopped if the study medication was effective, depending on the clinical condition of the patient.

The endpoints included a modified 6-area Total Body Severity Assessment (TBSA) and pruritus. TBSA included 6 body regions and scored the most severely affected area in the specific region for erythema, infiltration, vesicles/papules, dryness/scaling, cracking/fissuring and excoriation/crusting on a 0-3 scale. Pruritus during the previous treatment period was scored on a 0-3 Likert scale, where 0=none, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe.

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 ITT principle. For patients where treatment was stopped after week 3, the results were carried forward to week 6.

#### **4.3.4.3 Munro et al. 1994**

This was a randomised, placebo-controlled, double-blind crossover study of maintenance treatment with CsA in patients with severe AD [13].

A total of 24 patients were randomised to receive either CsA 5 mg/kg/d or identical placebo capsules for 8 weeks, then crossed over to the alternate treatment for an additional 8 weeks. The crossover could be made earlier if the eczema remained severe after treatment for at least 4 weeks. Phase II of the study (10-week maintenance phase), which was uncontrolled and not included in this application, investigated a stepwise reduction in CsA either by reducing the daily dose of CsA or increasing the interval between the doses.

The endpoints included disease severity, pruritus and use of TCS. Disease severity was assessed by scoring (range 0-3) the worst area in each of head and neck, upper limbs, lower limbs, and anterior and posterior trunk, for erythema, excoriation and lichenification. Pruritus was assessed by a 10 cm VAS.

For phase I, treatments were compared by a non-parametric within-patient method for a 2-period crossover study, including patients who completed part or all of both treatment periods. In addition, an analysis including baseline values was used to investigate carryover effects. In patients who did not complete the full 8 weeks of either treatment period, the last completed assessment was used for analysis.

## 5. Clinical questions

In this section, data are provided for the clinical questions raised by the DMC in the protocol [1]. The questions differ by the comparator.

The critical efficacy and quality of life outcomes requested in the protocol are the proportion of children who achieves a 75% reduction on the EASI scale, the proportion of children who achieves a change of at least 3 %-points on the POEM scale and the mean change from baseline on the CDLQI scale.

The requested critical and important safety outcomes, the proportion of children who have at least one serious adverse event and the proportion of children who have one or more episodes of AD within a period of at least 16 weeks, are reported in this section, whereas lists of long-term adverse events are reported in section 6.

The outcomes are included in this application to the extent that they have been reported in full publications, the European public assessment report (EPAR)/Summary of product characteristics (SPC). If the outcome is not reported in the desired unit, relevant alternative data have been included to the extent possible.

Table 2 shows the efficacy outcomes as defined in the protocol and reported for dupilumab in this application and in addition, due to the limited number of studies on the comparators which have reported on these outcomes, it was decided to include studies that used different tools to assess AD extent and severity, QoL, and symptoms. Although this limits the possibility of comparative analyses (see the statistical considerations in section 9.6) the studies were included to encompass the totality of the available evidence and to be able to describe, at least, by-study results for some of the comparators.

For all outcomes reported, higher scores indicate greater severity/worsened state of disease.

**Table 2 Summary and description of efficacy outcomes reported in this application.**

Outcome	Description	Range
<b>Outcomes defined in the protocol</b>		
EASI	A validated tool to assesses the extent and severity of AD. EASI is the preferred instrument to assess objective signs of AD. The tool assesses the severity and body surface area affected by erythema, induration/papulation/oedema, excoriations, and lichenification. The signs are graded systematically for each anatomical region and assembled in a composite score. EASI-75 is a $\geq 75\%$ improvement from baseline in EASI score for a patient.	0-72
POEM	An instrument giving a thorough assessment of the patient-reported extent and severity of AD symptoms. POEM is a 7-item, validated questionnaire to assess the frequency of AD symptoms (itch, bleeding, oozing, cracking, flaking off and feeling dry or rough) and their impact on sleep.	0–28
Serious adverse events (SAEs)	Serious adverse events.	NA
Long-term adverse events	Listing of long-term adverse events of all grades.	NA
(C)DLQI	A 10-item, validated questionnaire used in clinical practice and clinical trials to assess the impact of dermatological diseases on health-related QoL. DLQI includes assessment of the impact on symptoms, embarrassment, daily activities, clothing, social or leisure activities, sports, working or studying, relations, sexual difficulties, and discomfort of treatment used. The questionnaire covers dermatological conditions in general, and therefore does not fully cover or capture the symptoms and impact on QoL experienced in AD.	0-30
AD exacerbations	Was in one study defined as worsening of AD requiring reinstatement, escalation, or intensification of AD treatment and reported as an efficacy outcome. Most often, AD exacerbations were reported as AEs, with the	NA

	preferred term “dermatitis atopic”. AEs were reported in case of any worsening (i.e., any clinically significant change in frequency and/or intensity) of pre-existing AD that was temporally associated with the use of the study drug.	
<b>Additional outcomes reported in this application</b>		
SCORAD	A recommended and validated instrument to assess the extent and severity of AD, which complements the EASI score, since patient-reported itch and sleeplessness are included in the score. SCORAD provides a combined score of the extent and severity of AD over the body area and the severity of 6 specific symptoms (erythema, oedema/papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts, and dryness), scored by the investigator, and subjective assessment of itch and sleeplessness scored by the patient.	0-103
Peak pruritus NRS	A validated 11-point numeric scale (from 0-10) that assess the maximum intensity of itch within the previous 24 hours.	0-10
TBSA	This assessment was used in older studies and included 6 body regions and scored the most severely affected area in the specific region for erythema, infiltration, vesicles/papules, dryness/scaling, cracking/fissuring and excoriation/crusting on a scale from 0 (none) to 3 (severe).	0-108
SASSAD	This score involves assessment of 6 signs (erythema, exudation, excoriation, dryness, cracking and lichenification) at 6 sites (hands, feet, arms, legs, head and neck, trunk). Each sign is graded at each site using a four-point scale of 0–3, representing grades of none, mild, moderate and severe. A correlation between EASI and SASSAD has been established in young children [16].	0-108
EDI	A short questionnaire with 15 questions grouped under 5 headings: daily activity, work or school, personal relationships, leisure, and treatment over the previous month. The questions are answered on a 1-7 linear analogue scale, representing grades from ‘not at all’ to ‘very much’, and scores are summed to obtain the EDI score.	15-105
Skindex-17	A dermatological health-related QoL instrument derived from the Skindex-29, consisting of 17 items scored on a 3-point scale.	0-85
Pruritus VAS scale	A scale from 0 to 100 mm (or 0 to 10 cm) where 0=no itch and 100 (or 10)=maximal itch. The scales were assessed as comparable to the 11-point NRS used in the dupilumab studies	0-100 or 0-10
Pruritus Likert scale	Pruritus scored on a 0-3 Likert scale, where 0=none, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe. This scale was not considered comparable to the NRS or VAS scales.	0-3

AD, atopic dermatitis; (C)DLQI, (Children’s) Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; EDI, Eczema Disability Index; NA, not applicable; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; QoL, quality of life; SASSAD, Six Area, Six Sign AD score; TBSA, Total Body Severity Assessment, VAS, visual analogue scale

## 5.1 Clinical question 1

*What is the clinical value of dupilumab and optimised local treatment compared to placebo and optimised local treatment for children 6-11 years old with severe atopic dermatitis (AD) who have had inadequate effect of optimised local treatment and one systemic treatment, or who are not candidates for currently available systemic treatment?*

Intervention: Dupilumab, subcutaneous (SC) injection:

- Children with bodyweight (BW) 15 to < 60 kg: an initial dose of 300 mg on day 1 and 15 followed by a maintenance dose of 300 mg every 4 weeks (q4w).
- Children with BW ≥ 60 kg: an initial dose of 600 mg (2 x 300 mg) followed by a maintenance dose of 300 mg q2w.

Optimised local treatment:

- Moisturizing creme: Daily
- Topical steroids: Relevant strength daily for 2-4 weeks, followed by maintenance treatment twice a week, followed by or supplemented with:
- Topical calcineurin inhibitors: Initially 1-2 times a day, followed by maintenance treatment twice a week.

Comparator: Placebo

Optimised local treatment:

- Moisturizing creme: Daily
- Topical steroids: Relevant strength daily for 2-4 weeks, followed by maintenance treatment twice a week, followed by or supplemented with:
- Topical calcineurin inhibitors: Initially 1-2 times a day, followed by maintenance treatment twice a week.

### 5.1.1 Presentation of relevant studies

Two studies with dupilumab have included children 6-11 years with severe AD, the PEDS (NCT03345914) and the PEDS-OLE (NCT02612454 and NCT02407756) studies. The studies are further described in section 4.3.1, section 9.2 and section 9.3.

The study used in the assessment of this clinical question is the PEDS study (NCT03345914) in which dupilumab 300 mg q4w + TCS or dupilumab 100/200 mg q2w + TCS was compared to placebo + TCS after 16 weeks of treatment. The study also has subgroup information for children with a bodyweight between 15 and 30 kg and for children with a bodyweight of  $\geq 30$  kg, but since data from these weight-groups were not requested in the protocol, they will not be included. Instead, numbers for the full population will be used in this application, which is a larger population for which all baseline characteristics were reported. Relevant weight-subgroup data will be included in section 7.

Safety data from the long-term extension study, the PEDS-OLE are included as supplementary information in section 6. The dose and treatment regimens (2 or 4 mg dupilumab  $\text{kg}^{-1}$  weekly, no concomitant TCS) are not as requested in the protocol and no placebo group was included, but the study provides descriptive 52-week data including long-term safety data and is therefore considered relevant.

#### 5.1.1.1 The PEDS study

The study included children 6 to 11 years old with severe AD diagnosed at least one year before screening, which was inadequately controlled with topical therapies, documented within 6 months of baseline, and an EASI score  $\geq 21$ .

A q4w and a q2w dose regimen was tested in the study, see details in section 9.2. In this application data from the q4w and matched placebo regimens will be used, as requested in the protocol [1]. Participants in the q4w treatment group (n=122) had a loading dose of 600 mg (one single dose) and were thereafter treated with 300 mg dupilumab q4w and TCS. In the protocol, the initial loading dose was requested to have been given as two doses of 300 mg, one on day 1 and one on day 15, instead of one single dose of 600 mg. The difference is not expected to have an impact on the study results, but potentially the time to onset of effect could have been shorter with the initial single 600 mg dosing.

The treatment regimen described in the protocol for children with BW  $\geq$ 60 kg (300 mg q2w after an initial dose of 600 mg) was not tested in the PEDS study, but in a study in adolescents (12-17 years)[17]. It was not reported if any of the participants in the PEDS study had a weight of  $\geq$ 60 kg, however, the baseline mean (SD) bodyweight in the treatment groups was in the range from 31.0 (9.4) kg to 32.1 kg (10.8) kg and the mean BMI (SD) was in the in the range from 17.6 (2.9) to 18.0 (3.7) ([section 9.3](#)).

All patients received concomitant once-daily medium-potency TCS starting 2 weeks before baseline.

Previous systemic treatment for AD was not an inclusion criterion, and neither was inadequate effect of at least one systemic treatment or that the children were not candidates for currently available systemic treatment. However, 30% of the children in the placebo + TCS group and 35% of the children in the dupilumab 300 mg + TCS group had a history of systemic treatment. Further details can be found in [section 9.3](#).

Rescue treatment with high-potency TCS or systemic therapy was permitted for patients with an IGA score of 4 or intolerable symptoms during the treatment period. Very-high-potency TCS were prohibited, even as rescue.

## 5.1.2 Results per study

### 5.1.2.1 The PEDS study

In the following section the results from the PEDS study are presented by outcome. The results are summarised in [Table 3](#). Additional details are provided in [Table 14](#).

**Table 3** Summary of results of the PEDS study at week 16.

Outcome	Dupilumab 300 mg q4w + TCS vs placebo + TCS	
	Absolute difference (95% CI)	Relative difference (95% CI)
Proportion of patients with EASI-75	42.84 (31.54;54.15)*	2.60 (1.90;3.56)
POEM, LS mean change from baseline <sup>1</sup>	-8.3 (-10.2;-6.4)*	-
SAE, proportion of patients <sup>2</sup>	0.00 (-3.24;3.24)**	1.00 (0.14;6.98)
CDLQI, LS mean change from baseline	-4.2 (-5.6;-2.8)*	-
AD exacerbations, proportion of patients <sup>3</sup>	-7.5 (-15.17;0.17)***	0.47 (0.21;1.05)

\*p<0.0001, \*\*p=1.0, \*\*\*p=0.0652

<sup>1</sup>Proportion of patients with  $\geq$ 3 point improvement was not reported, thus the mean change from baseline is included instead.

<sup>2</sup>Serious adverse drug reactions (i.e. related SAEs) were not reported, thus SAEs are included instead.

<sup>3</sup>Reported as AE with preferred term "dermatitis atopic". According to the protocol, AEs included any worsening (i.e., any clinically significant change in frequency and/or intensity) of a pre-existing condition that was temporally associated with the use of the study drug.

Source: [Table 14](#) where additional details are provided.

-, not applicable; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality index; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; LS, least square, POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; q4w, every 4 weeks

#### EASI-75

Significantly more patients receiving dupilumab + TCS achieved EASI-75 at week 16 than those receiving placebo + TCS (dupilumab 69.7%, placebo 26.8%, p<0.0001, [Table 14](#)). There was a statically significant (p<0.0001) absolute difference (95% CI) between the dupilumab + TCS and placebo +TCS group of 42.84 (31.54;54.15), corresponding to a 2.6 higher chance of achieving EASI-75 on dupilumab + TCS treatment than with placebo + TCS ([Table 3](#)). This difference is clinically important as it exceeds the criteria for MCID of 10%-points, defined in the protocol [1].

### *POEM*

The results for POEM were not reported as the proportion of patients with  $\geq 3$  points improvement as specified in the protocol. Instead, the LS mean change from baseline in POEM score was included.

The LS mean change from baseline in POEM score was reduced by -13.6 (-14.97;-12.23) with dupilumab + TCS and by -5.3 (-6.67;-3.93) with placebo + TCS (Table 14). The difference (95% CI) between the dupilumab and placebo groups of -8.3 (-10.2;-6.4) was statistically significant ( $p < 0.0001$ , Table 3). Since the POEM score results are not reported as requested in the protocol, the clinical importance could not be determined.

### *SAEs*

The number of SAEs related to the study drug was not published, instead the proportion of patients with SAEs was included regardless of relatedness. The proportion of patients with serious adverse events was 1.7% in both the dupilumab and the placebo groups with no statistically significant or clinically important difference between the groups ( $p=1.0$ , Table 3).

### *CDLQI*

For QoL as assessed by the LS mean change (SD) from baseline in CDLQI scores, dupilumab + TCS resulted in a change of -10.6 (0.5) and placebo + TCS in a change of -6.4 (0.5) (Table 14). The difference (95% CI) between the dupilumab and the placebo groups of -4.2 (-5.6;-2.8) was statistically significant ( $p < 0.0001$ , Table 3) but not clinically important according to the MCID of criteria of 6 points as defined in the protocol [1].

### *AD exacerbations*

AD exacerbations were reported in the study as AEs whenever there was any clinically significant worsening in AD frequency or intensity. The proportion of patients with AD exacerbations was numerically lower in the dupilumab + TCS group than in the placebo + TCS group (6.7% vs 14.2%, Table 14), corresponding to difference (95% CI) of -7.5 (-15.17;0.17) that was not statistically significant ( $p=0.0652$ ) and a risk of AD exacerbations of 0.47 with dupilumab + TCS compared to placebo + TCS (Table 3). The higher end of the CI for the absolute difference (0.17) did not exceed the MCID of 2%-points defined in the protocol and was not clinically important [1].

### *Summary*

In summary, compared to placebo + TCS, dupilumab + TCS treatment resulted in a statistically significantly greater proportion of patients achieving EASI-75 that was also clinically important. Compared to placebo + TCS, dupilumab + TCS treatment resulted in a statistically significant improvement in CDLQI that was not clinically important.

There were no differences between the dupilumab + TCS and placebo + TCS groups in the proportion of patients who experienced SAEs, and the numerical difference in AD exacerbations also was not statistically significant or clinically important.

There was a statistically significant difference in the change from baseline in POEM scores in dupilumab's favour, but the clinical relevance could not be determined since the outcome was not reported as defined in the protocol. However, the mean change in POEM score was greater than the 3 points mentioned in the protocol.

## **5.1.3 Comparative analyses**

The PEDS study was the only placebo-controlled dupilumab study so far in children with severe AD. All results and analyses are described in section 5.1.2.



## 5.2 Clinical question 2

*What is the clinical value of dupilumab and optimised local treatment compared to systemic treatment (methotrexate, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil) and optimised local treatment for patients 6-11 years old with severe atopic dermatitis who have had inadequate effect of optimised local treatment and one systemic treatment, or who are not candidates for currently available systemic treatment?*

Intervention: Dupilumab, SC injection:

- Children with BW 15 to < 60 kg: an initial dose of 300 mg on day 1 and 15 followed by a maintenance dose of 300 mg q4w.
- Children with BW ≥ 60 kg: an initial dose of 600 mg (2 x 300 mg) followed by a maintenance dose of 300 mg q2w.

Optimised local treatment:

- Moisturizing creme: Daily
- Topical steroids: Relevant strength daily for 2-4 weeks, followed by maintenance treatment twice a week, followed by or supplemented with:
- Topical calcineurin inhibitors: Initially 1-2 times a day, followed by maintenance treatment twice a week.

Comparator:

- Azathioprine: 1-3 mg/kg/day
- Methotrexate: 0,3-0,6 mg/kg (not more than 25 mg) weekly
- Mycophenolat mofetil: 30-50 mg/kg/day
- Cyclosporine: 2-5 mg/kg, initially 5 mg/kg with a gradual decrease in dose depending on the effect and adverse events.

### 5.2.1 Presentation of relevant studies

Since no studies exist in children 6-12 years with the systemic treatment comparators (AZA, MTX, MMF and CsA), dupilumab data from studies in adults are included to compare with data on the comparators in adults. The dupilumab studies are described in section 4.3.1 and comparator studies (AZA, MTX and CsA) in section 4.3.2 to 4.3.4. No relevant studies with MMF were identified.

Of the dupilumab studies, only the CAFÉ study included patients with insufficient effect of or intolerance to systemic treatment (CsA) or for whom this treatment was medically inadvisable, as requested in the protocol. The PEDS and CHRONOS studies included patients with an insufficient effect of topical treatment. Treatment in all these studies included concomitant TCS in addition to dupilumab as requested in the protocol [1].

Since treatment-resistant patients are generally less likely to experience an effect after failure on previous systemic treatment, the efficacy of dupilumab in the PEDS and CHRONOS studies might be overestimated compared to what would be expected in a treatment-resistant population, such as that described in the protocol.

Of the different dosage regimens (dose and frequency) of dupilumab tested in the clinical development program, only data for the 300 mg q4w regimen in children and 300 mg q2w in adults are included in this application, as these are the approved dosage regimens for AD. The treatment regimen described in the protocol for children with BW ≥60 kg (300 mg q2w after an initial dose of 600 mg) was not tested in the PEDS study. It was not reported if any of the participants had a weight of ≥60 kg, however, the mean (SD) bodyweight at baseline was in the range from 31.0 (9.4)

kg to 32.1 kg (10.8) kg and the mean BMI (SD) was in the in the range from 17.6 (2.9) to 18.0 (3.7) in the treatment groups.

In addition, to provide supplementary long-term safety data in the children population, data for the weight-based dose regimen (2 or 4 mg kg<sup>-1</sup>) in the PEDS-OLE study are included in section 6.1.1. The dupilumab treatment regimen in this study was different from the approved dupilumab regimen of 300 mg q4w for AD in children <60 kg. However, a single 4 mg kg<sup>-1</sup> dose in paediatric patients was expected to provide similar exposure as a single 300 mg dose in adults [7].

For the purpose of comparing dupilumab and comparator studies, additional outcomes are included for clinical question 2 compared to what is requested in the protocol; details can be found elsewhere in section 5.

### 5.2.1.1 Dupilumab studies

#### *The PEDS study*

The children participants in the PEDS study were 6-11 years, had severe AD diagnosed at least one year before screening, which was inadequately controlled with topical therapies, documented within 6 months of baseline, and an EASI score  $\geq 21$  [4]. Dupilumab was administered concomitantly with TCS (once-daily medium-potency) starting 2 weeks before baseline.

Previous systemic treatment for AD was not an inclusion criterion, but 30% of the children in the placebo + TCS group and 42% in the children in the dupilumab + TCS group had a history of systemic treatment. Further details are described in [section 9.3](#).

The baseline characteristics reflected on average a high disease severity and burden with median EASI, SCORAD, POEM and DLQI scores of 37-39, 72-76, 20-21 and 14-16, respectively. More details on baseline characteristics are provided in [section 9.3](#).

#### *The CAFÉ study*

The CAFÉ study included adult patients with severe AD and a history of inadequate response or intolerance to CsA, or patients for whom CsA treatment was medically inadvisable [5]. Dupilumab was administered concomitantly with TCS and moisturisers. Approximately 78% of the patients had prior exposure to systemic immunosuppressants, and a subgroup who had previously been treated with CsA included 65.6% of the patients ([section 9.3](#)).

CAFÉ was assessed as the most relevant study and provides the main data used to answer this clinical question, since it most closely matches the treatment-resistant population and the intervention defined in the protocol.

The baseline disease severity, as assessed by EASI and SCORAD, was comparable to that both in the PEDS population and in the CHRONOS patient populations (with moderate-to-severe AD). In the CAFÉ study, the patients had a median EASI score of 32 and median SCORAD of 67-68. Median POEM and DLQI scores were 19-20 and 13-14, respectively, and baseline median peak pruritus was 6.9-7.0 on an 11-point NRS. More details on baseline characteristics are provided in [section 9.3](#).

#### *The CHRONOS study*

The CHRONOS study included adult patients with moderate-to-severe AD and inadequate response to topical treatment [6]. Dupilumab was administered concomitantly with TCS. Prior systemic treatment for AD was not an inclusion criterion and only 19% of the patients had previously been treated with systemic immunosuppressants.

The study was, however, included in this application to provide additional support for the data from the CAFÉ study. Additionally, CHRONOS contributes with 52-week safety data and, specifically, with important data on exacerbations of AD, since this was defined as an efficacy outcome in the study. Finally, data in the subgroup of patients with prior

exposure to systemic treatment were included to provide support for the long-term efficacy (week 52) in the treatment-resistant population, although data are only available for few outcomes in a relatively small subgroup.

The baseline characteristics of the CHRONOS patients were comparable to those of the CAFÉ study population; baseline mean EASI score was 30-31, mean SCORAD was 64-70, POEM 20-21, and the mean DLQI score was approximately 14. Baseline peak pruritus was 7.6-7.7 on an 11-point NRS. More details on baseline characteristics are provided in [section 9.3](#).

#### 5.2.1.2 Azathioprine studies

Two randomised, placebo-controlled studies in patients  $\geq 16$  years were included. The studies included either patients with severe [8] or moderate-to-severe AD [9] which was uncontrolled with topical therapy. Concomitant TCS was allowed in both studies and systemic antihistamines in one study [8]. Previous systemic therapy was not an inclusion criterion and was not reported in the Berth-Jones study [8]. In the study by Meggitt et al, 73-80% of the patients had received prior systemic- or phototherapy, but it was not possible to separate how many patients received either of the 2 therapies [9].

The study by Meggitt et al, most closely resembles the treatment-resistant population defined in the protocol. However, it is unclear how many patients had previously received systemic treatment, and thus the effect of AZA might be overestimated compared to what could be expected in the defined treatment-resistant population.

The baseline SASSAD score was 41 (out of 108) in patients with severe AD [8] and 32-33 (out of 108) in patients with moderate-to-severe AD [9]. The baseline DLQI score, which was only reported in the study by Meggitt et al, was approximately 9-10 [9]. Baseline pruritus was 45 (on a 0-100 mm VAS) in the Berth-Jones study and approximately 5.5 (on a 10 cm VAS) in the Meggitt study. The baseline characteristics of the patients in the 2 studies are presented in [section 9.3](#). Thus, the disease burden, as assessed by DLQI and pruritus, was lower in the Meggitt study than in the CAFÉ study, indicating that the patients in the Meggitt study were easier to treat. The Berth-Jones study included patients with severe AD, which may thus be more comparable to the CAFÉ population; however, previous use of systemic treatment was not reported, and also in this study the mean baseline pruritus score was lower than in the CAFÉ study.

#### 5.2.1.3 Methotrexate studies

Two randomised, controlled studies in adult patients were included; one study compared MTX with AZA [10] while the other study used CsA as comparator [11]. The study by Schram et al [10] included patients with severe AD, who were unresponsive, contraindicated or intolerant to CsA, and the study by Goujon et al [11] included patients with moderate-to-severe AD which was uncontrolled with topical therapy. Concomitant TCS and systemic antihistamines were allowed in both studies; however, in the Goujon study, TCS was only allowed for the first 4 weeks. Previous systemic therapy was not reported in any of the studies.

The study by Schram et al [10] most closely matches the defined treatment-resistant population of this clinical question. However, the baseline disease severity of the patients with mean EASI score of 28-30 and mean SCORAD of 57-58, was on average lower than in the CAFÉ study population, therefore the patients may have been easier to treat. Baseline mean POEM score was 20, and baseline mean QoL score 50-52 (out of 85) as assessed by the Skindex-17 health-related QoL tool.

The study by Goujon et al [11] does not fully match the treatment-resistant population defined in the protocol, since previous use of systemic treatment was not required or reported. Furthermore, the study included patients with a considerably lower disease severity (baseline mean EASI score 18-19, mean SCORAD 53-58) than the CAFÉ study

population, therefore the patients in the Goujon study may have been easier to treat. However, the study was included in this application to encompass the totality of the limited evidence of systemic treatment in AD.

#### 5.2.1.4 Cyclosporine studies

There were 3 randomised, placebo-controlled studies in adult patients with severe AD included [2, 12, 13]. Prior exposure to systemic therapies was not defined or reported in any of the studies. Concomitant TCS was allowed in 2 studies [2, 13], while systemic antihistamines were allowed in one study [12].

In general, the publications of the CsA studies are old and do not meet current quality standards for reporting of clinical trials. The studies included only few (16-46) patients. The tools used for assessment of disease extent and severity are not well described and/or are no longer in use. Two tools, the TBSA and SASSAD, have similarity with EASI, but a correlation with EASI has been established in young children only for the SASSAD [16]. One study used the EDI QoL tool, which has similarities with DLQI, but the correlation between these 2 tools is unknown. Furthermore, all results were reported as changes from baseline in scores and not as responder rates. Importantly, the duration of the CsA studies was only 6-8 weeks, compared to the 16 weeks' duration of the CAFÉ study.

To encompass the totality of the evidence, the individual results of the CsA studies are summarised in [section 5.2.2](#). However, based on the differences in quality, outcomes and duration of the studies, any comparisons between dupilumab and CsA after 16 weeks of treatment were not considered valid and therefore not performed.

The baseline characteristics of the patients are summarised in [section 9.3](#). None of the studies used EASI and SCORAD to describe the baseline disease severity which makes a comparison with the CAFÉ study difficult. In 2 studies, the baseline disease severity was reported as 40-46 [2] and 54-57 [12] out of a maximum total score of 108. POEM and DLQI were also not used, and only 1 of the studies reported a baseline health related QoL score of 33-37 (out of 105) using the EDI tool [2]. In 1 study, baseline pruritus was 51-57, as assessed by a 100 mm VAS [2], and 2 other studies reported baseline pruritus of approximately 2.6 [12] and 5.8 [13] as assessed by a 10 cm VAS, i.e. pruritus scores were in all studies lower than in the CAFÉ study. Thus, based on the reported baseline disease characteristics, the disease severity, symptoms and impact on QoL seem to be lower than in the CAFÉ study, therefore patients in the CsA studies may have been easier to treat.

## 5.2.2 Results per study

### 5.2.2.1 Results of dupilumab studies

By-study results extracted from the publications, European Public Assessment Report (EPARs) and/or Summary of Product Characteristics (SmPCs) are summarised in the by-study result tables in [section 9.4](#). No discrepancies between published data, the EPARs and/or SmPCs were noted.

For dupilumab, only data for the approved treatment regimen of 300 mg q4w in children and 300 mg q2w in adults are included.

#### *Results of the PEDS study*

The results of the PEDS study are summarised in [Table 4](#). Additional details are provided in [table 14](#). The PEDS study is to date the only clinical study showing efficacy of a systemic treatment for AD in a children (6-12 years) population [4].

#### *EASI-75*

The chance of having a 75% improvement in EASI score at week 16 was approximately 2.6 times greater in the dupilumab + TCS compared to the placebo + TCS group, and on average 43 (31.54;54.15) %-points more patients in the

dupilumab + TCS group obtained EASI-75 (Table 4). This difference is clinically important as it exceeds the MCID criteria of 10%-points defined in the protocol [1].

#### SCORAD

For SCORAD scores, the difference (95% CI) between the dupilumab + TCS and the placebo + TCS groups of -32.6 (-38.7;26.5) was statistically significant ( $p < 0.0001$ , Table 4). MCID was not defined in the protocol for this outcome.

#### POEM

The results for POEM were not reported as the proportion of patients with  $\geq 3$  points improvement, which was specified in the protocol. Instead, the LS mean change from baseline was included. The difference (95% CI) between the dupilumab + TCS and placebo + TCS groups of -8.3 (-10.2;-6.4) was statistically significant ( $p < 0.0001$ , Table 4). Since the POEM score results are not reported as requested in the protocol, the clinical importance is not determined.

#### SAEs

The number of SAEs related to the study drug was not published, instead were included the proportion of patients with SAEs regardless of relatedness. No statistically significant or clinically important difference between the dupilumab + TCS and the placebo + TCS group was found ( $p = 1.0$ , Table 4).

#### CDLQI

For QoL as assessed by the LS mean change from baseline in CDLQI scores, dupilumab + TCS resulted in a change of -10.6 (0.5) and placebo + TCS in a change of -6.4 (0.5) (Table 14). The difference (95% CI) between the dupilumab + TCS and the placebo + TCS groups of -4.2 (-5.6;-2.8) was statistically significant ( $p < 0.0001$ , Table 4) but not clinically important according to the MCID of criteria of 6 points as defined in the protocol [1].

#### Pruritus (NRS)

For pruritus reported as the LS mean change from baseline in NRS, the dupilumab + TCS group achieved a statistically significantly greater improvement from baseline than the placebo + TCS group with a difference (95% CI) of -28.7 (-36.7; -20.7) ( $p < 0.001$ , Table 4). MCID was not defined in the protocol for this outcome.

#### AD exacerbations

AD exacerbations were reported in the study as AEs whenever there was any clinically significant worsening in AD frequency or intensity. The proportion of patients with AD exacerbations was numerically lower in the dupilumab + TCS group (6.7%) than in the placebo + TCS group (14.2%) (Table 14). This corresponded to a difference (95% CI) of -7.5 (-15.17;0.17) that was not statistically significant ( $p = 0.0652$ , Table 4) and a risk of AD exacerbations of 0.47 with dupilumab + TCS compared to placebo + TCS. The higher end of the CI for the absolute difference (0.17) did not exceed the MCID of 2%-points defined in the protocol and the difference was not clinically important.

#### Summary of results

In summary, compared to placebo + TCS, dupilumab + TCS treatment resulted in a statistically significantly greater proportion of patients achieving EASI-75 which was also clinically important according to the MCID defined in the protocol.

Compared to placebo + TCS, dupilumab + TCS treatment resulted in a statistically significant improvement in CDLQI that was not clinically important.

There were no differences between the dupilumab + TCS and the placebo + TCS groups in the proportion of patients who experienced SAEs and the numerical difference in dupilumab's favour in AD exacerbations also was not statistically different or clinically important.

There was a statistically significant difference in the change from baseline in POEM scores in dupilumab's favour, but the clinical importance could not be determined since the outcome was not reported as defined in the protocol. However, the mean change in POEM score was greater than the 3 points mentioned in the protocol.

Compared to placebo + TCS, dupilumab + TCS treatment also resulted in statistically significant improvements in SCORAD and NRS scores, however, no MCID were defined in the protocol for these outcomes.

**Table 4 Summary of results of the PEDS study at week 16**

Outcome	Dupilumab 300 mg q4w + TCS vs placebo + TCS	
	Absolute difference (95% CI)	Relative difference (95% CI)
EASI-75, proportion of patients	42.84 (31.54;54.15)*	2.60 (1.90;3.56)
SCORAD, LS mean % change from baseline	-32.6 (-38.7;-26.5)*	-
POEM, LS mean change from baseline <sup>1</sup>	-8.3 (-10.2;-6.4)*	-
SAE, proportion of patients <sup>2</sup>	0.00 (-3.24;3.24)**	1.00 (0.14;6.98)
DLQI, LS mean change from baseline	-4.2 (-5.6;-2.8)*	-
Pruritus (NRS), LS mean % change from baseline <sup>3</sup>	-28.7 (-36.7;-20.7)*	-
AD exacerbations, proportion of patients <sup>4</sup>	-7.50 (-15.17;0.17)***	0.47 (0.21;1.05)

\*p<0.0001, \*\*p=1.0000, \*\*\*p=0.0652

<sup>1</sup>Proportion with ≥3 point improvement in POEM was not reported, thus the LS mean change from baseline is included instead.

<sup>2</sup>Serious adverse drug reactions (i.e. related SAEs) were not reported, thus SAEs are included instead.

<sup>3</sup>Proportion with ≥3-point or ≥4-point improvement in pruritus NRS was not reported, thus the LS mean % change from baseline is included instead.

<sup>4</sup>Reported as AE with preferred term "dermatitis atopic". According to the protocol, AEs included any worsening (i.e., any clinically significant change in frequency and/or intensity) of a pre-existing condition that was temporally associated with the use of the study drug.

Source: [Table 14](#) where additional details are provided

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; LS, least square; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORING Atopic Dermatitis

#### *Comparison of the efficacy of dupilumab in children and adults*

Since no data exist for the defined comparators (AZA, MTX, MMF and CsA) in children 6-12 years, it was decided to include data on adults for all treatments to be able to describe the comparative efficacy with respect to dupilumab. This approach is considered valid, since the results for dupilumab in children are comparable to those obtained in similar adult populations, as described below.

As described in [section 4.3.1](#), the design of the PEDS study was comparable to that of the CAFÉ and CHRONOS studies. Since the treatment regimen in the CAFÉ and CHRONOS studies included concomitant TCS as in the PEDS study, these studies were suitable to clarify if the effect of dupilumab + TCS in children is comparable to the effect in adults. Patients included in the PEDS and CAFÉ studies had severe AD with an EASI score ≥21 and ≥20 at screening and baseline, respectively, whereas CHRONOS also allowed patients with moderate AD with an EASI score ≥16 at screening and baseline. Patients included in the CAFÉ study were required to have inadequate response or intolerance to CsA or CsA treatment should be medically inadvisable, this was not a requirement in the PEDS or CHRONOS studies. Other inclusion criteria were similar. Baseline EASI scores in the studies reflected the inclusion criteria showing severe AD in the PEDS (mean (SD) 37.4 (12.5)-39.0 (12.0)) and CAFE (median (IQR) 31.6 (25.2-39.2)-31.7 (24.2-40.7)) studies, while baseline EASI scores in the CHRONOS study also revealed a population with severe AD (median (IQR)) 29.6 (22.2-40.8)-30.9 (22.3-41.6) even though patients with moderate AD also were allowed according to the inclusion criteria ([section 9.3](#)) [4-6].

Results of the PEDS, CAFÉ, and CHRONOS studies, which are relevant for this application, are summarised in [Table 5](#). The placebo-adjusted treatment responses in children were comparable to those in adults. In addition, the marked improvements in mean % change in EASI, which is a powerful continuous measure reflecting disease improvement, were consistent between the children and adult AD populations.

Evaluation of dupilumab efficacy in children with AD separately from adult patients was necessary given the possible mechanistic differences in disease mediators between these patient populations. However, the efficacy and safety results being consistent between the children and adult AD populations suggests that IL-4 and IL-13 cytokines are fundamental mediators of AD in both patient populations and supports that data in adults can be used to support the efficacy in children.

**Table 5 Dupilumab efficacy at week 16 in children and adults.**

Week 16 outcome	Children (PEDS study)			Adults with insufficient response or intolerance to CsA (CAFÉ study)			Adults (CHRONOS study)		
	Severe AD			Severe AD			Moderate to severe AD		
	Placebo + TCS (N=123)	Dupilumab 300 mg q4w + TCS (N=122)	Difference vs placebo (95% CI)	Placebo + TCS (N=108)	Dupilumab 300 mg q2w + TCS (N=107)	Difference vs placebo (95% CI)	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg q2w + TCS (N=106)	Difference vs placebo (95% CI)
EASI-75, mean % (CI)	26.8 (19.0;34.7)	69.7 (61.5;77.8)	42.84 (31.54;54.15) <sup>1</sup>	29.6 (21.0;38.2)	62.6 (53.4;71.8)	32.99 (20.41;45.57) <sup>1</sup>	23.2 (18.5;27.8)	68.9 (60.1;77.7)	46.0 (35.7;55.7) <sup>1</sup>
EASI, LS mean % change (CI)	-48.6 (-53.50;-43.70)	-82.1 (-86.80;-77.40)	-33.5 (-40.3;-26.7) <sup>1</sup>	-46.6 (-52.01;-41.19)	-79.8 (-84.88;-74.72)	-33.2 (-40.6;-25.8) <sup>2</sup>	-48.4 (-55.89;-40.91)	-80.5 (-92.93;-68.07)	-32.1 (-46.6;-17.6) <sup>1</sup>
SCORAD, LS mean % change (CI)	-29.8 (-34.3;-25.3)	-62.4 (-66.5;-58.3)	-32.6 (-38.7;-26.5) <sup>1</sup>	-29.5 (-34.50;-24.50)	-62.4 (-67.26;-57.54)	-32.9 (-39.9;-25.9) <sup>2</sup>	-36.2 (-39.5;-32.9)	-63.9 (-68.8;-59.0) <sup>2</sup>	-27.7 (-33.6;-21.8) <sup>1</sup>
POEM, LS mean change (CI)	-5.3 (-6.7;-3.9)	-13.6 (-15.0;-12.2)	-8.3 (-10.2;-6.4) <sup>1</sup>	-4.3 (-5.52;-3.08)	-11.9 (-13.08;-10.72)	-7.6 (-9.3;-5.9) <sup>2</sup>	-5.3 (-6.10;-4.50)	-12.7 (-13.95;-11.45)	-7.4 (-8.9;-5.9) <sup>1</sup>
CDLQI/DLQI, LS mean change (CI)	-6.4 (-7.4;-5.4)	-10.6 (-11.6;-9.6)	-4.2 (-5.6;-2.8) <sup>1</sup>	-4.5 (-5.5;-3.5)	-9.5 (-10.4;-8.6)	-5.0 (-6.3;-3.7) <sup>2</sup>	-5.8 (-6.5;-5.1)	-10.0 (-11.0;-9.0) <sup>2</sup>	-4.2 (-5.4;-3.0) <sup>1</sup>
Pruritus NRS, ≥3-point improvement, mean % (CI)	21.1 (13.9;28.4)	60.3 (51.6;69.0)	39.19 (27.88;50.51) <sup>1</sup>	NR	NR	NR	27.8 (22.8;32.8)	65.7 (56.6;74.8)	37.9 (27.6-48.3) <sup>1</sup>
Pruritus NRS, ≥4-point improvement, mean % (CI)	12.3 (6.5;18.1)	50.8 (41.9;59.8)	38.54 (27.86;49.21) <sup>1</sup>	14.3 (7.1;21.5)	45.7 (35.7;55.8)	31.46 (19.08;43.83) <sup>1</sup>	19.7 (15.2;24.2)	58.8 (49.3;68.4)	39.09 (28.53;49.65) <sup>1</sup>
Pruritus NRS, LS mean % change (CI)	-25.9 (-31.6;-20.2)	-54.6 (-60.3;-48.9)	-28.7 (36.7;-20.7) <sup>1</sup>	-25.4 (-32.04;-18.76)	-53.9 (-60.05;-47.75)	-28.5 (-37.6;-19.4) <sup>2</sup>	-30.3 (-34.93;-25.67)	-56.6 (64.34;-48.86)	-26.3 (-35.3;17.3) <sup>1</sup>

<sup>1</sup>p<0.0001, <sup>2</sup>p<0.001

Source: [Table 14](#), [Table 15](#),

(C)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; LS, least square; NR, not reported; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; q2w, every 2 weeks



### *Results of the CAFÉ study*

The results of the CAFÉ study are summarised in [Table 6](#), additional details are provided in [Table 15](#).

#### *EASI*

The chance of having a 75% improvement in EASI score at week 16 was approximately 2 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and on average 33 (20.41; 45.57) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained EASI-75 ([Table 6](#)). The lower end of the CI for the absolute difference of 20.4% greatly exceeds the MCID of 10%-points defined in the protocol [1], thus the difference is considered clinically important.

The results for EASI-75 in a subgroup of patients with prior exposure to CsA were largely identical ([Table 6](#)), indicating a similar effect of dupilumab + TCS in these patients as compared to the entire CAFÉ study population.

#### *SCORAD*

The chance of having a 50% improvement in SCORAD score at week 16 was approximately 2.6 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and on average 40 (28.24; 52.61) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained SCORAD-50 ([Table 6](#)).

#### *POEM*

The results for POEM were not reported as the proportion of patients with  $\geq 3$  points improvement, as specified in the protocol. Instead, results for the proportion of patients with  $\geq 4$  points improvement were reported. The chance of having an  $\geq 4$ -point improvement in POEM score at week 16 was 2 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and on average 42 (30.23; 53.58) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained an improvement of  $\geq 4$  points ([Table 6](#)). The lower end of the CI for the absolute difference of 30.2 greatly exceeds the MCID of 10%-points defined in the protocol for a  $\geq 3$  points improvement [1], thus the difference is considered clinically important.

#### *SAEs*

The number of SAEs related to the study drug was not reported, instead were included the proportion of patients with SAEs regardless of relatedness. No statistically significant or clinically relevant difference between the dupilumab + TCS and placebo + TCS group was found ( $p=0.9948$ , [Table 6](#)).

#### *DLQI*

For QoL as assessed by DLQI, dupilumab + TCS resulted in statistically significantly greater improvement from baseline than placebo + TCS with an LS mean (95% CI) difference between treatments of -5.0 (-6.3; -3.7) ( $p < 0.001$ , [Table 6](#)), however, the difference did not meet the MCID of 6 points as defined in the protocol [1].

#### *Pruritus (NRS)*

Pruritus was described as the proportion of patients with  $\geq 4$  points improvement. The chance of having a  $\geq 4$ -point improvement in pruritus NRS at week 16 was more than 3 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and on average 31.5 (19.08; 43.83) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained an improvement of  $\geq 4$  points ([Table 6](#)). A MCID was not defined in the protocol for this outcome.

#### *AD exacerbations*

AD exacerbations were reported in the study as AEs whenever there was any clinically significant worsening in AD frequency or intensity. Although the proportion of patients with AD exacerbations was lower in the dupilumab + TCS group than in the placebo + TCS group (7.5% vs 14.8% of the patients, [Table 15](#)), and the risk of having an AD

exacerbation was 50% lower in the dupilumab + TCS group (Table 6), there was no statistically significant or clinically important difference between the treatment groups.

### Summary of results

In summary, the results of the CAFÉ study showed statistically significant and clinically important benefits of dupilumab + TCS treatment compared to placebo + TCS for the efficacy outcomes EASI-75 and proportion of patients with improvement of  $\geq 4$  in POEM score. There was also a statistically significant benefit on SCORAD-50, on DLQI and on the proportion of patients with improvement of  $\geq 4$  in pruritus NRS. The observed numerical benefit in the proportion of patients with AD exacerbations was not statistically significant. No difference was found in SAEs.

**Table 6 Summary of results of the CAFÉ study at week 16.**

Outcome	Dupilumab 300 mg q2w + TCS vs placebo + TCS	
	Absolute difference (95% CI)	Relative difference (95% CI)
EASI-75, proportion of patients	32.99 (20.41; 45.57) <sup>a</sup>	2.11 (1.53; 2.93)
EASI-75, proportion in subgroup with prior CsA exposure at week 16	31.58 (16.11; 47.05) <sup>b</sup>	2.20 (1.42; 3.39)
SCORAD-50, proportion of patients	40.43 (28.24; 52.61) <sup>a</sup>	2.56 (1.81; 3.62)
POEM, proportion of patients with $\geq 4$ -point improvement <sup>1</sup>	41.91 (30.23; 53.58) <sup>a</sup>	2.00 (1.57; 2.53)
SAE, proportion of patients <sup>2</sup>	0.02 (-3.60; 3.63) <sup>c</sup>	1.01 (0.14; 7.04)
DLQI, LS mean change from baseline	-5.0 (-6.3; -3.7) <sup>d</sup>	-
Pruritus (NRS), proportion with $\geq 4$ -point improvement <sup>3</sup>	31.46 (19.08; 43.83) <sup>a</sup>	3.20 (1.85; 5.55)
AD exacerbations, proportion of patients <sup>4</sup>	-7.34 (-15.69; 1.01) <sup>e</sup>	0.50 (0.23; 1.13)

<sup>a</sup>p<0.0001, <sup>b</sup>p=0.0004, <sup>c</sup>p=0.9948, <sup>d</sup>p<0.001, <sup>e</sup>p=0.0961

<sup>1</sup>Proportion with  $\geq 3$  point improvement in POEM was not reported, thus the proportion of patients with  $\geq 4$ -point improvement is included instead.

<sup>2</sup>Serious adverse drug reactions (i.e. related SAEs) were not reported, thus SAEs are included instead.

<sup>3</sup>Proportion with  $\geq 3$ -point improvement in pruritus NRS was not reported, thus the proportion with  $\geq 4$ -point improvement is included instead.

<sup>4</sup>Reported as AE with preferred term "dermatitis atopic". According to the protocol, AEs included any worsening (i.e., any clinically significant change in frequency and/or intensity) of a pre-existing condition that was temporally associated with the use of the study drug.

Source: Table 15 where additional details are provided.

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; LS, least square; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis

### The CHRONOS study

The results of the CHRONOS study are summarised in Table 7, additional details are provided in Table 16.

#### EASI-75

The chance of having a 75% improvement in EASI score at week 16 was approximately 3 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and on average 46 (35.7; 55.7) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained EASI-75 (Table 7). The lower end of the CI for the absolute difference of 35.7% greatly exceeds the MCID of 10%-points defined in the protocol [1], thus the difference is considered clinically important.

In the subgroup of patients with prior exposure to CsA, the change of having EASI-75 at week 16 was 2.8 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and an average of 33.7 (10.18; 57.30) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained EASI-75. The difference is considered clinically important since the lower end of the 95% CI of 10.18% was above the MCID (Table 7).

#### SCORAD

SCORAD was reported as the LS mean % change from baseline and therefore these results are included instead of SCORAD-50. The LS mean (95% CI) % change from baseline at week 16 was -63.9 (-68.8; -59.0) in the dupilumab + TCS

group, indicating that a large proportion of the patients had an improvement of  $\geq 50\%$  in SCORAD, while this was not the case in the placebo + TCS group where the average LS mean (95% CI) change from baseline was considerably lower; -36.2 (-39.5; -32.9) (Table 16). The difference between dupilumab + TCS and placebo + TCS in LS mean % change from baseline of -27.7 (-33.6; -21.8) % was statistically significant ( $p < 0.0001$ , Table 7). MCID is not defined in the protocol for this outcome [1].

#### *POEM*

The results for POEM were not reported as the proportion of patients with  $\geq 3$  points improvement, instead, we included the results for the proportion of patients with  $\geq 4$  points improvement. The chance of having a  $\geq 4$ -point improvement in POEM score at week 16 was approximately 2 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and on average 41 (30.9; 50.1) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained an improvement of  $\geq 4$  points (Table 7). The lower end of the CI for the absolute difference of 30.9 greatly exceeds the MCID of 10%-points defined in the protocol [1], thus the difference is considered clinically important.

#### *SAEs*

The number of SAEs was not extracted for the CHRONOS study, since it was not comparable with the other studies due to the 52-week duration of CHRONOS. However, the long-term safety of dupilumab is described in more detail in section 6.1.1.

#### *DLQI*

For QoL as assessed by DLQI, dupilumab + TCS resulted in statistically significantly greater improvement from baseline than placebo + TCS with an LS mean (95% CI) difference between treatments of -4.2 (-5.4; -3.0) ( $p < 0.0001$ , Table 7). This is not considered clinically important according to the MCID criteria of 6 points defined in the protocol [1].

#### *Pruritus (NRS)*

The chance of having a  $\geq 3$ -point improvement in pruritus NRS at week 16 was approximately 2.4 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and on average 37.9 (27.6; 48.3) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained an improvement of  $\geq 3$  points (Table 7).

In the subgroup with prior CsA exposure, the chance of having a  $\geq 3$ -point improvement in pruritus NRS at week 52 was approximately 3 times greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group, and on average 29.1 (6.11; 52.01) %-points more patients in the dupilumab + TCS group obtained an improvement of  $\geq 3$  points (Table 7).

#### *AD exacerbations*

AD exacerbations were reported in the study as a secondary efficacy endpoint at week 52. The risk of having an AD exacerbation was 66% lower in the dupilumab + TCS group, and on average, 32.4 (-42.2; -22.6) %-points fewer patients in the dupilumab + TCS group had an AD exacerbation, compared to patients in the placebo + TCS group (Table 7). The upper end of the CI for the absolute difference of -22.6% exceeds the MCID of 10%-points defined in the protocol [1], thus the difference is considered clinically important.

#### *Summary of results*

In summary, the results of the CHRONOS study showed statistically significant and clinically important benefits of dupilumab + TCS treatment compared to placebo + TCS at week 16 in EASI-75, proportion of patients with improvement of  $\geq 4$  in POEM score, and, at week 52, in the proportion of patients with AD exacerbations, while a statistically significant benefit of dupilumab + TCS compared to placebo + TCS in DLQI was not clinically important. The change in SCORAD and the proportion of patients with improvement of  $\geq 3$  in pruritus NRS were statistically significantly greater in the dupilumab + TCS group compared to the placebo + TCS group at week 16, but the clinical

importance could not be assessed since no MCID were defined in the protocol for these outcomes. The results in the subgroup with prior CsA exposure at week 52 support the assumption that the efficacy of dupilumab + TCS in the entire CHRONOS population is overestimated compared to the defined target population of treatment-resistant patients with prior exposure to systemic treatment. However, also in the subgroup with prior CsA exposure, dupilumab + TCS showed statistically significant and clinically important benefits compared to placebo + TCS in EASI-75 and statistically significant benefit in the proportion of patients with improvement of  $\geq 3$  in pruritus NRS.

**Table 7 Summary of results of the CHRONOS study at week 16 and/or 52.**

Outcome	Dupilumab 300 mg q2w + TCS vs placebo + TCS	
	Absolute difference (95% CI)	Relative difference (95% CI)
EASI-75, proportion of patients	46.0 (35.7; 55.7)*	2.97 (2.34; 3.77)
EASI-75, proportion of patients in subgroup with prior CsA exposure (week 52)	33.74 (10.18; 57.30)**	2.81 (1.44; 5.50)
SCORAD, LS mean % change from baseline <sup>1</sup>	-27.7 (-33.6; -21.8)*	-
POEM, proportion of patients with $\geq 4$ points improvement <sup>2</sup>	41 (30.9; 50.1)*	2.10 (1.76; 2.51)
DLQI, LS mean change from baseline	-4.2 (-5.4; -3.0)*	-
Pruritus (NRS), proportion with $\geq 3$ -point improvement	37.9 (27.6; 48.3)*	2.37 (1.88; 2.97)
Pruritus (NRS), proportion with $\geq 3$ point improvement in subgroup with prior CsA exposure (week 52)	29.06 (6.11; 52.01)***	3.11 (1.38; 6.99)
AD exacerbations, proportion of patients (week 52) <sup>3</sup>	-32.4 (-42.2; -22.6)*	0.34 (0.21; 0.55)

\*p<0.0001, \*\*p<0.001, \*\*\*p<0.05

<sup>1</sup>SCORAD-50 was not reported but only presented as % change from baseline, thus these results are included.

<sup>2</sup>Proportion with  $\geq 3$  point improvement in POEM score was not reported, thus the proportion of patients with  $\geq 4$ -point improvement is included instead.

<sup>3</sup>AD exacerbations was included as a secondary endpoint in the study and defined as worsening of AD that required re-institution, escalation, or intensification of AD treatment.

Source: [Table 16](#) where additional details are provided.

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; LS, least square; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis

### 5.2.2.2 Results of Azathioprine studies

#### Results of Berth-Jones et al 2001

Only data for disease severity as assessed by the SASSAD score could be extracted from the Berth-Jones study [8]. During the first 12 weeks of the crossover study, the SASSAD score improved from 44.94 to 34.96 points in the AZA group, and from 36.97 to 35.1 points in the placebo group ([Table 17](#)). The authors reported that the difference between groups in a paired t-test of 26 accessible pairs using both periods of the crossover was statistically significant at p<0.01 ([Table 17](#)). Data for pruritus could not be extracted, but the authors reported that there was no statistically significant difference between AZA and placebo after 12 weeks of treatment in a crossover design.

#### Results of Meggitt et al 2006

Data for disease severity assessed by the SASSAD score, QoL assessed by DLQI and pruritus (VAS) were reported in the Meggitt study [9]. The results are provided in ([Table 18](#)).

The mean (95% CI) difference between AZA and placebo in change from baseline at week 12 in the SASSAD score was -5.4 (-9.3; -1.4). For DLQI, the mean (95% CI) difference between AZA and placebo in change from baseline at week 12 was -3.5 (-6.7; -0.3). For pruritus, the mean difference (95% CI) in change from baseline at week 12 was -1.4 (-2.7; -0.1).

For DLQI, the MCID criteria of 6 points is not met, and thus the difference is not assessed as clinically important. No MCID was defined for the SASSAD score and pruritus in the protocol, and therefore the clinical importance could not

be assessed. Furthermore, no responder rates were reported. For both SASSAD and pruritus, the differences were small.

### 5.2.2.3 Results of Methotrexate studies

#### *Results of Schram et al 2011*

At week 12, the EASI score was reduced by approximately 17 points in both the MTX and AZA group [10]. The proportion of patients with SCORAD-50 at week 12 was 40.0% in the MTX group and 45.5% in the AZA group. The POEM score was improved by 6.9 points from baseline at week 12 in the MTX group and 7.9 points in the AZA group. No SAEs occurred during the 12-week treatment period. QoL as assessed by the Skindex-17 was improved by 12.9 points in the MTX group and 10.3 points in the AZA group at week 12. Pruritus VAS improved by 2.5 points from baseline at week 12 in the MTX group and by 2.6 points in the AZA group. Fewer exacerbations occurred with AZA treatment (9.1% of patients) compared with MTX treatment (15.0% of patients) (Table 19).

The changes from baseline at week 12 in the SCORAD score within each group were reported as statistically significant ( $p < 0.001$ ) [10]. For the other endpoints, the changes from baseline at week 12 were also statistically significant within each treatment group based on the calculated 95% CIs (Table 19).

No statistically significant differences were found between MTX and AZA in changes from baseline at week 12 in any of the reported outcomes (Table 19).

#### *Results of Goujon et al 2018*

This study included a dose increase after 8 weeks of treatment in patients who did not achieve 50% reduction in the SCORAD score [11]. In the MTX group, the dose was increased in 56% of the patients and in the CsA group, the dose was increased in 49% of the patients. Only 46% of the patients in the MTX group and 77% of those in the CsA group received treatment for 24 weeks and completed the study. Nonresponse was the main reason for treatment discontinuation in both groups [11].

EASI-75 was not reported, instead we included the EASI score at weeks 8, 16, and 24. At week 8, the EASI score had improved from approximately 19 at baseline to 12.9 in the MTX group and 8.1 in the CsA group. The mean difference (95% CI) in EASI score between the 2 groups at week 8 was 4.8 (1.1; 8.5) and statistically significant ( $p = 0.0101$ ) (Table 20). At weeks 16 and 24, the EASI score had improved further, to approximately 6 in both treatment groups at week 16 and 5.0 vs 5.4 in the MTX vs CsA group at week 24. No statistically significant difference between the groups was found at weeks 16 and 24 (Table 20).

At week 8, the proportion of patients with SCORAD-50 was 8.0% in the MTX group and 41.9% in the CsA group; the mean difference (90% CI) between treatments was -34 (-48; -20). The proportion of responders increased after the dose increase at week 8, to 42.9% in the MTX group and 61.8% in the CsA group at week 16; however, the difference was not significantly different. At week 24, the proportion of patients with SCORAD-50 was 39.1% in the MTX group and 71.0% in the CsA group, and the mean difference (90% CI) between groups was -32% (-53; -10) and statistically significant ( $p = 0.0271$ , Table 20).

At week 24, no SAEs had occurred in the MTX group, and 1 SAE had occurred in the CsA group; the difference between groups of 2.2%-points patients with SAEs was not statistically significant (Table 20).

At week 8, the DLQI score had improved from 12-13 at baseline to 10.8 in the MTX group and 6.5 in the CsA group. The mean difference (95% CI) in DLQI score between the 2 groups at week 8 was 4.3 (1.4; 7.2) and statistically significant ( $p = 0.0033$ ) (Table 20). At weeks 16 and 24, the DLQI score had improved further, to 5.1 in the MTX group and 4.3 in the CsA group at week 16, and to 5.0 in the MTX group and 3.3 in the CsA group at week 24. No statistically significant difference in DLQI score between the treatment groups was found at weeks 16 and 24 (Table 20).

#### 5.2.2.4 Results of Cyclosporine studies

##### *Results of Sowden et al 1991*

After 8 weeks of treatment, the disease activity score had improved from 40.0 to 16.5 in the CsA group and from 46.7 to 40.4 in the placebo group [2]. The difference between treatment groups (analysed taking into account the crossover design) was -23.9 (-29.5; -18.3) and statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Table 21).

QoL, as assessed by the EDI score, improved from 33.2 to 16.1 at week 8 in the CsA group and from 36.7 to 29.1 in the placebo group. The mean difference (95% CI) between treatment groups at week 8 in the first treatment period was -13.0 (-27.0; 1.0) and not statistically significant (Table 21).

After 8 weeks of treatment, the pruritus (VAS) score had improved from 51.1 to 16.6 in the CsA group and from 56.6 to 51.2 in the placebo group. The difference between treatment groups (analysed using the crossover design) was -34.6 (-46.0; -23.2) and statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Table 21).

##### *Results of Van Joost et al 1994*

After 6 weeks of treatment, the disease severity score (TBSA) had improved from 57 to 25 in the CsA group and from 54 to 48 in the placebo group [12]. The difference between treatment groups in disease severity score at week 6 was -23 (-34.1; -11.9) and statistically significant ( $p < 0.0002$ ) (Table 22).

Pruritus, as assessed by a Likert score, improved from 2.7 to 1.1 in the CsA group and from 2.6 to 2.1 in the placebo group. The difference of -1.0 between groups at week 6 was statistically significant ( $p = 0.01$ ) (Table 22).

##### *Results of Munro et al 1994*

Only data on pruritus (VAS) were reported in the Munro study [13]. After 8 weeks of treatment, the pruritus score had improved from 5.5 to 1.8 in the CsA group and from 5.8 to 4.4 in the placebo group. The mean difference (95% CI) between groups (individual placebo-CsA differences analysed using the crossover design) after 8 weeks was -2.8 (-3.8; -1.8) and statistically significant ( $p < 0.0001$ ; Table 23).

#### 5.2.3 Comparative analyses

Due to the limited amount of data for the comparators and lack of reliable links to placebo-controlled studies, mainly narrative comparative analyses could be performed. Furthermore, as stated previously, due to the differences in quality, outcomes and duration of the CsA studies, any comparisons between dupilumab and CsA were not considered valid and therefore not performed. Since the dupilumab CAFÉ study provided the main data for this clinical question, the results of this study were used for the relevant comparisons below.

##### 5.2.3.1 Comparative narrative analysis of dupilumab vs azathioprine

Both the dupilumab and the AZA studies were placebo-controlled, and the results could thus, in theory, be compared. However, due to the limited number of outcomes reported in the AZA studies and differences in outcomes definitions, only few comparisons were possible. The study by Meggitt et al. [9], most closely resembled the treatment-resistant population defined in the protocol; however, the disease burden, as assessed by DLQI and pruritus was lower than in the CAFÉ study (see Table 18), indicating that the patients in the Meggitt study were easier to treat.

Both the Meggitt study and the Berth-Jones study [8, 9] reported disease severity assessed by use of the SASSAD score, which is correlated with the EASI score [16]. In the Berth-Jones study, the difference in change from baseline to week 12 in the SASSAD score between AZA and placebo of approximately 10 (Table 17) was reported as statistically significant ( $p < 0.01$ ) [8]. In the Meggitt study, the mean (95% CI) difference between AZA and placebo in change from baseline at week 12 in SASSAD score was -5.4 (-9.3; -1.4) (Table 18). The clinical importance of these statistically

significant changes cannot be assessed, since no MCID for the SASSAD score was available. In contrast to this, for dupilumab + TCS, a clinically important difference to placebo + TCS was reported in the EASI-75, with 32.99%-points more patients (95% CI: 20.41; 45.57) in the dupilumab + TCS group than in the placebo + TCS group being EASI-75 responders (Table 15).

In the Meggitt study, the mean (95% CI) difference between AZA and placebo in change from baseline in DLQI at week 12 was -3.5 (-6.7; -0.3) (Table 18), and in the dupilumab CAFÉ study, the corresponding difference from baseline to week 16 was -5.0 (-6.3; -3.7) (Table 15), i.e. numerically slightly greater. For dupilumab + TCS, the difference to placebo + TCS did not meet the MCID criterion for being clinically important, and the difference between AZA and placebo could also not be assessed as clinically important (see section 5.2.2). The indirect comparison did not show any statistically significant or clinically important difference between dupilumab and AZA (mean difference [95% CI]: -1.5 [-5.0; 2.0],  $p=0.396$ ) (Table 24).

Pruritus was not reported as a responder rate in the Meggitt study. The difference between AZA and placebo in change from baseline in pruritus (VAS) at week 12 was -1.4 (-2.7; -0.1) (Table 18). In the study by Berth-Jones et al [8], it was reported that no statistically significant difference was found for pruritus (VAS) between AZA and placebo after 12 weeks of treatment (see section 5.2.2). For dupilumab + TCS, the absolute difference to placebo + TCS in the proportion of patients achieving an improvement in pruritus NRS of  $\geq 4$  was 31.46%-points (95% CI: 19.08; 43.83) (Table 15).

Thus, compared to AZA, dupilumab + TCS provided larger differences vs placebo in DLQI and pruritus, for DLQI this was not clinically important and for pruritus, clinical importance was not assessed since no MCID criteria were provided in the protocol. In addition, dupilumab + TCS provided a clinically important improvement in disease extent and severity as assessed by the EASI-75, which could not be compared to the SASSAD score reported for AZA.

### 5.2.3.2 Comparative narrative analysis of dupilumab vs methotrexate, azathioprine, and cyclosporine

The 2 studies with MTX used either AZA or CsA as comparator, therefore comparisons to dupilumab are difficult. The study by Schram et al [10] most closely matches the defined treatment-resistant population of this clinical question. However, the baseline disease severity of the patients was lower than in the CAFÉ study population, and therefore the patients may have been easier to treat.

#### *Schram et al 2011*

The Schram study reported results on EASI score, SCORAD-50, POEM, SAEs, QoL (assessed by Skindex-17), pruritus (VAS) and AD exacerbations [10]. No statistically significant differences were found between MTX and AZA in changes from baseline at week 12 in any of the reported outcomes.

At week 12, the proportion of patients with SCORAD-50 was 40.0% in the MTX group and 45.5% in the AZA group (Table 19); considerably lower than the 64.4% in the dupilumab + TCS group in the CAFÉ study achieving SCORAD-50 (Table 15).

The POEM score improved from baseline to week 12 by 6.9 and 7.9 points, in the MTX and AZA groups, respectively (Table 19). However, the upper limit of the 95% CI for the change from baseline was lower than the MCID of 3 points for POEM and could be considered clinically important only in the AZA group. In the CAFÉ study, the absolute difference between dupilumab + TCS and placebo + TCS in the proportion of patients achieving a clinically important improvement in POEM score of  $\geq 4$  was 41.91%-points (95% CI: 30.23; 53.58) (Table 15). The difference is clinically important since the lower limit of the 95% CI greatly exceeds the MCID in the protocol.

At week 12, QoL was statistically significantly improved from baseline in both the MTX and AZA treatment groups (Table 19). However, since QoL was assessed by use of Skindex-17, the results cannot be compared with the results for

dupilumab and a MCID for Skindex-17 is not defined. In the CAFÉ study, the difference between dupilumab + TCS and placebo + TCS in mean (95% CI) change from baseline in DLQI score was -5.0 (-6.3; -3.7) but did not meet the MCID criterion for being clinically important (Table 15).

Pruritus VAS improved by approximately 2.5 points from baseline in the MTX group and by 2.6 points in the AZA group (Table 19). In the CAFÉ study, dupilumab + TCS provided a statistically significant benefit over placebo + TCS in the proportion of patients with an improvement of  $\geq 4$  in pruritus, as described above. Clinical importance could not be assessed since no MCID was provided for this outcome.

At week 12, 15% of patients in the MTX group and 9.1% of patients in the AZA group had an AD exacerbation (Table 19). The corresponding proportion in the dupilumab + TCS group in the CAFÉ study at week 16 was 7.5% (Table 15); i.e. lower than in both the MTX and AZA group at week 12. In both studies AD exacerbations were reported as AEs. In the CHRONOS study, however, AD exacerbations were reported as a secondary endpoint at week 52. Despite the considerably longer duration of the study, the proportion of patients with AD exacerbations was 16.9% in the dupilumab + TCS group; 32.4%-points lower than in the placebo + TCS group (Table 16).

No patients in the Schram study (Table 19) and only few patients in the dupilumab CAFÉ study (2 patients in each of the dupilumab q2w + TCS and placebo + TCS groups, (Table 15) experienced an SAE, and no difference was observed in proportion of patients with SAEs during the 12- or 16-week studies.

#### *Goujon et al 2018*

The study by Goujon et al. [11] does not fully match the treatment-resistant population defined in the protocol, since previous use of systemic treatment was not required or reported. Furthermore, the study included patients with a considerably lower disease severity than the CAFÉ study population, therefore the patients may have been easier to treat.

At week 16, which is the timepoint that can be compared with the CAFÉ study, the proportion of patients achieving SCORAD-50 was 42.9% in the MTX group and 61.8% in the CsA group (Table 19, Table 20). Thus, the MTX responder rate was considerably lower than the 66.4% of patients achieving SCORAD-50 in the dupilumab + TCS group in the CAFÉ study (Table 15), while the responder rate in the CsA group was comparable to that of dupilumab + TCS in CAFÉ.

At week 16, the changes from baseline in DLQI in the MTX and CsA groups were -7.2 and -8.9 points, respectively; no 95% CI could be derived (Table 20). In the dupilumab CAFÉ study, the LS mean (95% CI) change from baseline was -9.5 (-10.4; -8.6) in the dupilumab + TCS group (Table 15), i.e. slightly greater, but did not meet the MCID criterion for being clinically important.

EASI was only reported as a score in the Goujon study, and cannot be compared with dupilumab, where statistically significant and clinically important effect in the proportion of patients with EASI-75 was achieved as described above.

During the 24-week study period in the Goujon study, no patients in the MTX group and 2.1% of the patients in the CsA group experienced an SAE (Table 20). The difference between the treatments was, however, not significant, and no difference to dupilumab was observed.

Overall, the proportion of patients achieving SCORAD-50 was comparable in the dupilumab + TCS and CsA treatment groups and considerably lower in the MTX and AZA treatment groups, which had similar responder rates. Compared to MTX and AZA, dupilumab + TCS seemed to provide larger effects on POEM, DLQI, pruritus and the risk of AD exacerbations. No differences in SAEs between MTX, AZA, CsA and dupilumab + TCS was found based on the 12- and 16-week studies. However, long-term use of AZA, MTX and CsA has been associated with numerous potential toxic and life-threatening effects, while the most common adverse reactions with dupilumab were injection-site reactions, headache, conjunctivitis, blepharitis, eye pruritus, oral herpes, and eosinophilia of mild or moderate severity (see section 6.1.1).



### 5.2.3.3 Indirect comparison between dupilumab and cyclosporine, Ariens et al 2019

The clinical efficacy of CsA in moderate-to-severe AD has been supported by a systematic review of 14 RCTs, although no conclusion could be made about long-term safety [18]. Due to the lack of newer clinical trials on CsA, and especially head-to-head data comparing dupilumab and CsA, a study was performed to assess the relative effectiveness of dupilumab vs CsA in adult patients with moderate-to-severe AD [19]. Although the study was not an RCT, the study is described and the results are summarised below, since it adds to the sparse amount of available evidence.

The comparison was achieved by estimating the proportions of patients with EASI-75 and EASI-50 (primary and secondary endpoint of CHRONOS). Patient-level data on dupilumab and CsA treatment of AD were obtained from 2 different data sources. Dupilumab data were obtained from the CHRONOS trial, described in [section 4.3.1](#). Patient-level data on CsA were obtained from patients treated with CsA in daily practice at the Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center (UMC) Utrecht, the Netherlands. Most of these patients were treated with CsA as the first choice of systemic treatment, according to the local treatment protocol. Treatment was initiated at a dose of 5 mg/kg/d for a 3-6-week induction phase, followed by gradual tapering of the dose based on clinical response to a dose of 2-3 mg/kg/d in the maintenance phase. Tapering of the CsA dose was done in all patients to balance the long-term safety/effectiveness profile and to establish the lowest dose at which CsA remained therapeutically effective. This approach reflected how CsA is used in clinical practice because of its known toxicity profile. Concomitant use of TCS was permitted as needed for all patients treated with CsA. Because the CsA population was treated in daily practice without fixed visits to the clinic, the CsA data spanned 2 different time periods, weeks 12-16, and weeks 24-30. In contrast, the CHRONOS patients were treated in a clinical trial setting, with outcomes assessed at specific time points, and data at weeks 16 and 28 were used to facilitate the comparison of CsA and dupilumab.

Logistic regression analysis was performed to assess the efficacy outcomes for each endpoint. The dependent variable was EASI-75/EASI-50, and the focal regressor was a treatment indicator for CsA vs dupilumab use. Missing EASI values were imputed by LOCF for both treatment populations. Coefficients from the adjusted regression models were used to estimate the mean predicted rate of responders under each treatment scenario (treatment with dupilumab vs with CsA) for the CHRONOS and UMC Utrecht populations separately, which enabled the prediction of responder rates for dupilumab and CsA within each of the study populations. The relative improvement in efficacy/effectiveness of dupilumab vs CsA was then tested statistically. Additional details on the statistical methods are described in the publication [19].

A total of 163 patients were included. Of the 106 dupilumab-treated patients included in the analysis, 41% had previously received nonsteroidal immunosuppressants (of these, 19% had received MTX, 77% CsA, 19% AZA, and 19% mycophenolic acid). Of the 57 CsA-treated patients, 30% had previously received one or more immunosuppressive drugs (of these, 35% MTX, 71% CsA, 18% AZA, and 6% mycophenolic acid). Age and sex were comparable between the 2 groups, while dupilumab-treated patients had higher mean (SD) baseline EASI score (33.6 [13.3]) than the CsA treated patients (19.3 [8.4]) [19].

For the CHRONOS and UMC Utrecht populations, both had a higher estimated proportion of EASI responders with dupilumab than with CsA treatment [19]. For both outcomes at all timepoints in both the UMC Utrecht and CHRONOS patient populations, the actual (observed) proportion of responders was the same as the proportion estimated from the model [19]. In both populations, the proportion of EASI-50 and EASI-75 responders to dupilumab increased slightly or remained stable from weeks 12-16 to weeks 24-30, while the proportion of EASI-50 and EASI-75 responders to CsA decreased from weeks 12-16 to weeks 24-30.

A study of this type has some limitations, such as differences between the 2 population types, that the data represent a convenience sample from already collected data, and that the logistic regression model may not have included all

relevant predictors of treatment response. Moreover, causality cannot be inferred, since the patients were not randomised. Nonetheless, the results strongly support that in patients with moderate-to-severe AD, dupilumab has greater relative efficacy than CsA on disease extent and severity as assessed by a well-validated outcome measure, improvement in EASI score.

#### 5.2.4 Conclusion on clinical question 5.2

In treatment-resistant patients who have had inadequate effect of optimised local treatment (the PEDS and CHRONOS studies) and of one systemic treatment, or who were not candidates for currently available systemic treatment (the CAFÉ study), dupilumab + TCS resulted in statistically significant and clinically important benefits compared to placebo + TCS in EASI-75, proportion of patients with improvement of  $\geq 4$  in POEM score, as well as statistically significant benefits in SCORAD-50, improvement in DLQI score and proportion of patients with improvement of  $\geq 4$  in pruritus NRS.

AZA treatment resulted in statistically significant improvements compared to placebo in SASSAD and DLQI scores. For pruritus, a statistically significant difference between AZA and placebo was shown in one study but not in another study. AZA and MTX treatments resulted in statistically significant improvements in EASI score, SCORAD-50, POEM score, QoL and pruritus; no statistically significant differences were found between the 2 treatments. A study on MTX and CsA resulted in improvements in EASI score, SCORAD-50, and DLQI score after both treatments. For all outcomes, CsA was statistically significantly better than MTX after 8 weeks of treatment, while no statistically significant differences between the 2 treatments were shown after 16 weeks. Studies of CsA treatment for 6-8 weeks resulted in statistically significant improvements compared to placebo in disease severity and pruritus but not in QoL.

Only limited narrative comparisons could be performed between dupilumab, AZA and MTX at weeks 12-16. Compared to AZA, dupilumab + TCS provided larger differences vs placebo in DLQI and pruritus. In addition, dupilumab + TCS provided a clinically important improvement in disease extent and severity as assessed by the EASI-75, which could not be compared to the SASSAD score reported for AZA. In the MTX studies, the proportion of patients achieving SCORAD-50 was comparable in the dupilumab + TCS and CsA treatment groups and considerably lower in the MTX and AZA treatment groups, which had similar responder rates. Compared to MTX and AZA, dupilumab + TCS provided larger effects on POEM, DLQI, pruritus and the risk of AD exacerbations.

No comparative analyses could be performed for dupilumab vs CsA in this patient population. However, a published indirect comparison of dupilumab data from CHRONOS vs data on CsA use in clinical practice, showed a higher proportion of EASI-75 responders after dupilumab treatment than after CsA treatment.

No relevant studies with MMF were identified.

## 6. Safety results

### 6.1 Long-term adverse drug reactions

#### 6.1.1 Dupilumab

According to the current summary of product characteristics, during the clinical development program, the safety of dupilumab has been evaluated in 4 randomised, double-blind, placebo-controlled studies in adult patients with moderate-to-severe AD [5, 6, 20, 21]. In these 4 trials, patients have been treated with SC injections of dupilumab in different dosing regimens, with or without concomitant TCS. In the long-term study (CHRONOS), a total of 359 patients have been treated with dupilumab for 1 year [6, 20].

Overall, injection site reactions were very common adverse reactions in the AD development program ( $\geq 1/10$ ). Common adverse reactions ( $\geq 1/10$ ) were headache, conjunctivitis, blepharitis, eye pruritus, oral herpes, and eosinophilia. Very rare cases ( $< 1/10,000$ ) of serum sickness/serum sickness-like reactions have been reported in the AD development program [20].

Overall, conjunctivitis and eye disorders (dry eye, eye pruritus, and blepharitis) were observed more commonly in the dupilumab groups than the placebo group in all safety pools and long-term combination and open label studies. Most events were mild to moderate in severity and resolved with local treatment. There were no serious cases. Two patients discontinued study treatment due to conjunctivitis across all studies [22, 23]. It is currently assumed that the conjunctivitis is related to the underlying AD itself, since an increased frequency of conjunctivitis was not observed in the asthma population or in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP), or eosinophilic oesophagitis [22].

Dupilumab-treated patients had a greater mean initial increase from baseline in eosinophil count compared to patients treated with placebo. Eosinophil counts declined to near baseline levels during the study treatment. Treatment-emergent eosinophilia ( $\geq 5,000$  cells/ $\mu\text{L}$ ) has been reported in  $< 2$  % of dupilumab-treated patients and  $< 0.5$  % in placebo-treated patients. Most cases were of mild or moderate severity [23].

Overall, there was no evidence of increased serious infections in the dupilumab treated populations. In the 16-week AD monotherapy studies, serious infections were reported in 1.0 % of patients treated with placebo and 0.5 % of patients treated with dupilumab. In the 52-week CHRONOS study, serious infections were reported in 0.6 % of patients treated with placebo and 0.2 % of patients treated with dupilumab [20].

In the following, safety data will be reviewed from the long-term study in adults with moderate to severe AD who received concomitant TCS (CHRONOS), and from the 2 studies in children with severe AD; the 16-weeks PEDS study where patients received concomitant TCS and the 52-weeks PEDS-OLE study where patients did not receive concomitant TCS [4, 6, 7].

##### 6.1.1.1 Safety in adults

###### *The CHRONOS study*

Overall rates of AEs during the 52-week treatment period in the CHRONOS study were similar across the treatment groups (Table 8) [6]. The placebo + TCS group had higher overall rates of SAEs and discontinuations due to AEs. Among patients on placebo + TCS who discontinued due to AEs, 58% discontinued due to AD exacerbations. One patient in the dupilumab qw + TCS group died due to a motor vehicle accident, which was considered not related to the study drug.

The dupilumab + TCS groups had higher rates of injection-site reactions than the placebo + TCS group; these were dependent on dosing frequency (Table 8). Injection-site reactions were mild or moderate, and rates declined over time [6]. Two patients withdrew due to mild injection-site reactions.

The incidence of conjunctivitis (including the MedDRA preferred terms: conjunctivitis, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral, conjunctivitis allergic, and atopic keratoconjunctivitis) was higher in the dupilumab + TCS groups than in the placebo + TCS group (Table 8). Most cases were mild (51% of patients with conjunctivitis in the dupilumab qw + TCS group, 13% of patients in the dupilumab q2w + TCS group, and 60% of patients in the placebo + TCS group) or moderate (46%, 87%, and 60% of patients, respectively), and resolved with topical eye treatments during the study [6]. Two patients (1%) who received dupilumab qw + TCS and 1 patient (<1%) who received placebo + TCS had severe conjunctivitis: severe allergic conjunctivitis (1 patient each in the dupilumab qw + TCS and placebo + TCS groups) and severe bacterial conjunctivitis (1 patient in the dupilumab qw + TCS group; no bacterial cultures were obtained for this patient). Only 1 patient discontinued due to conjunctivitis: a patient in the dupilumab qw + TCS group with atopic keratoconjunctivitis in one eye [6].

Overall, similar proportions of patients in each treatment group reported herpes viral infections (Table 8). Localised herpes simplex infections (e.g. MedDRA preferred terms of oral herpes and herpes simplex) were more frequent in the dupilumab + TCS groups than in the placebo + TCS group, whereas herpes zoster and eczema herpeticum were more frequent in the placebo + TCS group (Table 8). Systemic antiviral medications were used by 8% of patients in the placebo + TCS group, 4% of patients in the dupilumab q2w + TCS group, and 5% of patients in the dupilumab qw + TCS group. Higher rates of non-herpes viral skin infections were reported in the placebo + TCS group than in the dupilumab q2w + TCS and dupilumab qw + TCS groups (Table 8).

No clinically meaningful differences in laboratory values, vital signs, or ECG measures were noted between the dupilumab + TCS and placebo + TCS groups [6].

**Table 8 Adverse events reported in patients in any treatment group during the 52-week CHRONOS study.**

Safety assessments	Placebo qw plus TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=110)	Dupilumab 300 mg qw plus TCS (n=315)
<b>Adverse events</b>			
Total number of adverse events	1493	478	1482
Total number of serious adverse events	22	5	10
<b>Patients with adverse events</b>			
≥1 adverse event	84% (266)	88% (97)	83% (261)
Death†	0	0	<1% (1)
≥1 serious adverse event	5% (16)	4% (4)	3% (9)
Adverse events leading to treatment discontinuation	8% (24)	2% (2)	3% (9)
<b>Adverse events (SOC‡–PT§)</b>			
Infections and infestations‡	58% (182)	57% (63)	53% (166)
Nasopharyngitis§	19% (61)	23% (25)	19% (60)
Upper respiratory tract infection§	10% (32)	10% (11)	14% (43)
Sinusitis§	3% (9)	2% (2)	6% (18)
Influenza§	5% (17)	4% (4)	3% (9)
Eye disorders‡	15% (46)	31% (34)	32% (102)
Conjunctivitis¶	8% (25)	14% (15)	19% (61)
Skin and subcutaneous tissue disorders‡	53% (167)	28% (31)	33% (103)
Atopic dermatitis§	46% (144)	18% (20)	17% (52)
General disorders and administration site conditions‡	16% (50)	26% (29)	26% (81)
Injection site reaction§	8% (24)	15% (16)	19% (60)
Respiratory–thoracic and mediastinal disorders‡	17% (53)	12% (13)	14% (45)
Asthma§	6% (19)	5% (5)	1% (2)
Nervous system disorders‡	12% (38)	9% (10)	12% (38)
Headache§	6% (19)	5% (5)	8% (24)
Non-herpetic skin infections**	18% (56)	11% (12)	8% (26)
Any herpes infections¶	8% (25)	7% (8)	7% (22)
Oral herpes§	3% (9)	4% (4)	5% (15)
Herpes simplex§	1% (2)	3% (3)	2% (5)
Herpes virus infection§	<1% (1)	1% (1)	1% (2)
Herpes zoster§	2% (5)	1% (1)	<1% (1)
Eczema herpeticum§	2% (6)	1% (1)	0
Genital herpes§	<1% (1)	0	<1% (1)
Herpes ophthalmic§	1% (2)	0	<1% (1)
Ophthalmic herpes simplex§	0	0	<1% (1)
Ophthalmic herpes zoster§	<1% (1)	0	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities. PT=preferred term. q2w=every 2 weeks. qw=once weekly. SOC=system organ class.

TCS=topical corticosteroids. \*Safety analyses were done with the safety analysis set, which included all randomised patients who received a dose of any study drug (appendix p 13). The adverse events included here that are listed as number of patients (%) according to the PTs in the MedDRA version 18.0 were those that occurred in at least 5% of the patients in any study group, with the exception that all herpesviral PTs are listed.

Adverse events were defined as any untoward medical occurrence; serious adverse events as any adverse event that results in death, is life-threatening, requires hospital admission or prolongation of existing hospital admission, results in persistent or significant disability or incapacity, is a congenital anomaly or birth defect, or is an important medical event.

†One patient died as a result of a motor vehicle accident; this was considered to be not related to study drug.

‡Adverse event reported at the PT level of the MedDRA hierarchy.

§Adverse event reported at SOC level of the MedDRA hierarchy.

¶Adverse event reported at the high-level term level of the MedDRA hierarchy.

||Conjunctivitis (high-level term) includes the PTs conjunctivitis allergic, conjunctivitis bacterial, atopic keratoconjunctivitis, and conjunctivitis.

\*\*Adjudicated.

Source: Table 3, Blauvelt 2017 [6]

### 6.1.1.2 Safety in children

#### *The PEDS study*

In this section, safety results from the 16-week PEDS study are presented for the treatment group dupilumab 300 mg q4w + TCS and the matched placebo + TCS group [4].

Overall rates of AEs during the 16-week treatment period in the PEDS study were slightly lower in the dupilumab + TCS group (65.0%) than in the placebo + TCS group (73.3%) (Table 9). The overall rates of SAEs and discontinuations due to AEs were low across treatment groups, 0-1.7% for both SAEs and discontinuations. There were no deaths in any of the treatment groups.

The 2 SAEs experienced in the placebo + TCS group were asthma and AD exacerbations and the 2 SAEs in the dupilumab (q4w regimen) + TCS group were food allergy and bacterial conjunctivitis, none were related to the study drug [4]. The 2 AEs that lead to permanent treatment discontinuation were asthma and AD exacerbations, both in the placebo + TCS group, no events lead to discontinuation in the dupilumab + TCS group (Table 9).

The rate of injection site reactions was about twice as high in the dupilumab + TCS treatment group (10.0%) compared to the placebo + TCS group (5.8%), none were severe or led to discontinuation [4]. The rate of conjunctivitis was higher in the dupilumab TCS groups (6.7%) than in the placebo + TCS group (4.2%) (Table 9). All but 1 event of conjunctivitis in the study were mild-to-moderate, and most patients with conjunctivitis recovered or were recovering with standard ophthalmic treatments during study drug treatment [4].

Some adverse events occurred less frequently in the dupilumab + TCS groups, e.g., AD exacerbations (6.7%), asthma (1.7%) and cough (2.5%) compared to the placebo + TCS group (14.2%, 10.0%, 7.5%, respectively) (Table 9).

The safety data in this study were consistent with the known dupilumab safety profile with an increased incidence of injection site reactions and conjunctivitis in the dupilumab + TCS groups, and a general lower incidence of AEs in the dupilumab + TCS groups that may be related to the effect of dupilumab on comorbid type 2 inflammatory conditions and on skin infections [4]. Overall, the safety profile was consistent with that observed in adults and adolescents [4].

**Table 9 Adverse events reported during the 16-week treatment period in the PEDS study (300 mg q4w + TCS).**

Safety assessments	Placebo 1 TCS n = 120	Dupilumab 300 mg q4w 1 TCS n = 120
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	88 (73.3)	78 (65.0)
Patients with ≥1 serious TEAE, n (%)*	2 (1.7)	2 (1.7)
Patients with ≥1 TEAE leading to permanent treatment discontinuation†	2 (1.7)	0
Deaths	0	0
TEAEs (PT) reported in ≥5% of patients, n (%)		
Dermatitis atopic, exacerbation	17 (14.2)	8 (6.7)
Asthma	12 (10.0)	2 (1.7)
Rhinitis allergic	5 (4.2)	3 (2.5)
Nasopharyngitis	8 (6.7)	15 (12.5)
Upper respiratory tract infection	12 (10.0)	13 (10.8)
Viral upper respiratory tract infection	6 (5.0)	2 (1.7)
Vomiting	8 (6.7)	6 (5.0)
Cough	9 (7.5)	3 (2.5)
Headache	10 (8.3)	6 (5.0)
Other adverse events, n (%)		
Infections and infestations (SOC)	61 (50.8)	52 (43.3)
Conjunctivitis cluster‡	5 (4.2)	8 (6.7)
Keratitis cluster§	0	0
Skin infection (adjudicated)	16 (13.3)	7 (5.8)
Injection-site reactions (HLT)	7 (5.8)	12 (10.0)
Herpes viral infections (HLT)	6 (5.0)	2 (1.7)

Adverse events were reported according to MedDRA preferred term (PT) unless otherwise specified.

\*Includes 1 event of asthma and 1 event of dermatitis atopic (placebo) and 1 event of food allergy and 1 event of conjunctivitis bacterial (dupilumab 300 mg q4w + TCS).

†Includes 1 event of asthma and 1 event of dermatitis atopic in the placebo + TCS group.

‡Conjunctivitis cluster includes the PTs conjunctivitis, conjunctivitis allergic, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral, and atopic keratoconjunctivitis.

§Keratitis cluster includes the PTs keratitis, ulcerative keratitis, allergic keratitis, atopic keratoconjunctivitis, and ophthalmic herpes simplex.

||Skin infections were adjudicated on a case-by-case basis, and they included bacterial, viral, and fungal infections.

Source: Table III, Paller, 2020 [4]

HLT, MedDRA High Level Term; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, MedDRA Preferred Term; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; SOC, MedDRA System Organ Class; TCS, topical corticosteroids; TEAE, treatment-emergent adverse event.

### The PEDS-OLE study

This section focuses on safety assessments from the 52-week PEDS-OLE phase III study in children who continued from an initial phase IIa lead-in study [7]. Data from the PEDS-OLE study are presented as a range for the 2 dosing groups (2 and 4 mg kg<sup>-1</sup>) unless it is relevant to discriminate between them. During the 52 weeks, nearly all of the 33 included children reported at least one AE (94-100%), however, SAEs were rare with 2-3 patients (12%-19%) experiencing at least 1 SAE; none were related to treatment or led to discontinuation of study drug [7]. There were no deaths.

The most frequent TEAEs were nasopharyngitis (47-56%) and AD exacerbation (13-29%), herpes viral infection were reported by 6 patients (12-25%) [7].

Injection-site reactions were mild and occurred in 3 patients (6-12%). Conjunctivitis was reported by 7 patients (12-31%), but as treatment-related in only 1 patient (6%). No conjunctivitis events were severe, serious or led to treatment discontinuation, and events resolved in all patients; most patients were treated with topical eyedrops, including antibacterial and antiallergic eyedrops [7].

In conclusion, treatment for up to 52 weeks was well tolerated by children 6-11 years with severe AD, and the safety profile was consistent with the known dupilumab safety profile from studies in adolescents and adults with moderate-to-severe AD [7].

### 6.1.2 Azathioprine

There are potential hazards in the use of AZA [24]; it should be prescribed only if the patient can be adequately monitored for toxic effects throughout the duration of therapy. Particular care should be taken to monitor haematological response and to reduce the maintenance dosage to the minimum required for clinical response. AZA is hepatotoxic and liver function tests should be routinely monitored during treatment. The most important adverse reactions in adults include bone marrow depression, most frequently expressed as leukopenia, thrombocytopenia or anaemia; viral, fungal and bacterial infections; life-threatening liver injury; hypersensitivity, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [24]. In children, the frequency, type and severity of adverse reactions are expected to be the same as in adults.

### 6.1.3 Methotrexate

Patients treated with MTX must be appropriately monitored during treatment so that signs of possible toxic effects or adverse reactions can be detected and evaluated with minimal delay [25]. In general, the incidence and severity of side effects are considered to be related to the dose, the dosing frequency, the method of administration and the duration of exposure. The most serious adverse reactions of MTX include bone marrow suppression, pulmonary toxicity, hepatotoxicity, renal toxicity, neurotoxicity, thromboembolic events, anaphylactic shock and Stevens-Johnson syndrome. The most frequently observed adverse reactions include gastrointestinal disorders and abnormal liver function tests. Other frequently occurring adverse reactions are leukopenia, anaemia, thrombocytopenia, headache, tiredness, drowsiness, pneumonia, interstitial alveolitis/pneumonitis often associated with eosinophilia, oral ulcers, diarrhoea, exanthema, erythema and pruritus. Cases of overdose have been reported, sometimes fatal, due to erroneous daily intake instead of weekly intake of oral MTX [25], and in November 2019 the Danish Medicines Agency sent out a security announcement directly to more than 10,000 healthcare professionals with information about the risks and precautions by use of MTX [26]. The safety of MTX in children has not been established, other than in cancer chemotherapy [25]. In the paediatric population, radiation induced dermatitis and sun-burn can reappear under MTX therapy (recall-reaction) [27]. MTX induces gene and chromosome mutations both in vitro and in vivo. A mutagenic effect is suspected in humans [27].

### 6.1.4 Cyclosporine

The principal adverse reactions observed in clinical trials and associated with the administration of CsA include renal dysfunction, tremor, hirsutism, hypertension, diarrhoea, anorexia, nausea and vomiting [28, 29]. Like other immunosuppressants, CsA increases the risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly those of the skin. The increased risk appears to be related to the degree and duration of immunosuppression rather than to the use of specific agents. A treatment regimen containing multiple immunosuppressants (including CsA) should therefore be used with caution as this could lead to lymphoproliferative disorders and solid organ tumours, some with reported fatalities. In view of the potential risk of skin malignancy, patients on CsA, in particular those treated for psoriasis or atopic dermatitis, should be warned to avoid excess unprotected sun exposure and should not receive concomitant ultraviolet B irradiation or PUVA photochemotherapy. Like other immunosuppressants, CsA predisposes patients to the development of a variety of bacterial, fungal, parasitic and viral infections, often with opportunistic pathogens. Activation of latent polyomavirus infections that may lead to polyomavirus associated nephropathy (PVAN), especially to BK virus nephropathy (BKVN), or to JC virus associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), have been observed in patients receiving CsA. A frequent and potentially serious



complication, an increase in serum creatinine and urea, may occur during CsA therapy. CsA may also cause dose-dependent, reversible increases in serum bilirubin and in liver enzymes. There have been solicited and spontaneous reports of hepatotoxicity and liver injury including cholestasis, jaundice, hepatitis and liver failure in patients treated with CsA [28, 29].

Clinical studies with CsA have included children from 1 year of age with a comparable safety profile to adults [28, 29]. In several studies, paediatric patients required and tolerated higher doses of cyclosporine per kg bodyweight than those used in adults. Except for the treatment of nephrotic syndrome, there is no adequate experience available with CsA in the paediatric population. Its use in children under 16 years of age for non-transplantation indications other than nephrotic syndrome cannot be recommended.

## **6.2 Conclusion on long-term safety**

Treatment with dupilumab was generally well tolerated in both adults and children. Injection site reactions were very common adverse reactions. Common adverse reactions were headache, conjunctivitis, blepharitis, eye pruritus, oral herpes, and eosinophilia. Conjunctivitis was a commonly reported adverse drug reaction in the AD studies, which is assumed to be related to the underlying AD itself. Most conjunctivitis events were mild to moderate in severity and resolved with treatment.

Long-term use of the comparator systemic treatments AZA, MTX and CsA is associated with numerous potential toxic and life-threatening effects. Patients should be monitored for signs of possible toxic effects throughout the duration of therapy. The safety of AZA and MTX in children has not been established. Use of CsA in children under 16 years of age for non-transplantation indications other than nephrotic syndrome is not recommended.

## 7. Other considerations

### 7.1 Weight-based dosing of dupilumab

To account for differences in body size between children and adults, a tiered weight-based regimen was studied in the PEDS study; subgroups based on BW were defined for children with a BW <30 kg and children with a BW ≥30 kg. The 300 mg q4w treatment regimen was tested in both weight-groups. In the dupilumab q2w group, patients with BW <30 kg received 100 mg q2w after a 200 mg loading dose, and patients with BW ≥30 kg received 200 mg q2w after a 400 mg loading dose.

Efficacy was assessed by bodyweight subgroup (<30 kg vs ≥30 kg) for both the q4w and the q2w treatment regimen. In both subgroups, dupilumab-treated patients were significantly more likely than placebo-treated patients to have achieved EASI-75 at week 16 [4].

## 8. References

1. Danish Medicines Council. Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af svær atopisk eksem hos børn (6-11 år)2020. Available from: [https://medicinraadet.dk/media/rcocawla/medicnr%C3%A5dets-protokol-vedr-dupilumab-til-atopisk-eksem-hos-6-11-%C3%A5rige-vers-1-0\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/rcocawla/medicnr%C3%A5dets-protokol-vedr-dupilumab-til-atopisk-eksem-hos-6-11-%C3%A5rige-vers-1-0_adlegacy.pdf)
2. 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.* 1991;338(8760):137-40.
3. 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.
4. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-93.
5. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-101.
6. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287-303.
7. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, *et al.* Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged  $\geq 6$  to  $< 12$  years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol.* 2020.
8. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, *et al.* Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):324-30.
9. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9513):839-46.
10. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):353-9.
11. Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle 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.* 2018;6(2):562-9.e3.
12. 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.
13. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1994;130(3):376-80.
14. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-51.
15. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD, *et al.* Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol.* 2019.
16. Ridd MJ, Gaunt DM, Guy RH, Redmond NM, Garfield K, Hollinghurst S, *et al.* Comparison of patient (POEM), observer (EASI, SASSAD, TIS) and corneometry measures of emollient effectiveness in children with eczema: findings from the COMET feasibility trial. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):362-70.
17. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, *et al.* Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44-56.
18. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):429-38.

19. Ariens LFM, Gadkari A, van Os-Medendorp H, Ayyagari R, Terasawa E, Kuznik A, *et al.* Dupilumab Versus Cyclosporine for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: Indirect Comparison Using the Eczema Area and Severity Index. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):851-7.
20. Dupixent. Bilag I. Produktresumé. Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210111150156/anx\\_150156\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210111150156/anx_150156_da.pdf)
21. 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.
22. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, *et al.* Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):459-73.
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dupixent. Assessment report. EMA/512262/2017. 20-Jul-2017. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf)
24. Imuran tablets 50 mg. Summary of Product Characteristics. Last updated Oct-2019. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3823/smpc>
25. Matrex 2.5 mg tablets. Summary of Product Characteristics. Last updated Dec-2020. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1376/smpc>
26. Danish Medicines Agency. Methotrexat: Anbefalinger for at undgå potentielt fatale doseringsfejl ved anvendelse til inflammatoriske sygdomme. Brev til sundhedspersonale. 20 November 2019. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/direkte-sikkerhedsinformation/udsendte-meddelelser/~media/719EB37ECA3D4441A4C2A0781EF312B1.ashx>
27. Methotrexate 2.5 mg tablets. Summary of Product Characteristics. Last updated 13-Jul-2020. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4608/smpc>
28. Neoral soft gelatin capsules. Summary of Product Characteristics. Last updated 27-Feb-2020. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1034/smpc>
29. Capimune 50 mg, soft capsules. Summary of Product Characteristics. Last updated Feb-2020. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/694/smpc>
30. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1980;92(suppl):44-7.
31. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, *et al.* The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):383-96.

## 9. Appendices

### 9.1 Literature search

**Table 10 Literature search inclusion and exclusion criteria**

Inclusion and exclusion criteria	
<b>Inclusion criteria</b>	<p><b>Population:</b> patients with severe AD who had insufficient effect of optimised local treatment and 1 systemic treatment or who are not candidates for current systemic treatment.</p> <p><b>Intervention:</b> dupilumab 300 mg q4w (children with a body weight of 15 kg to &lt; 60 kg), dupilumab 300 mg q2w (children with a body weight ≥ 60 kg) + optimised local treatment<sup>1</sup></p> <p><b>Comparators:</b> placebo, azathioprine 1-3 mg/day; methotrexate 0.3-0.6 mg/kg/week (children) and 5-25 mg/week (adults<sup>2</sup>); mycophenolate mofetil 30-50 mg/kg/day (children) and 2-3 g/day (adults<sup>2</sup>); cyclosporine 2-5 mg/kg (children and adults<sup>2</sup>)</p> <p><b>Outcomes:</b> EASI (severity), POEM (severity), SAE, CDLQI/DLQI (quality of life), AD exacerbations</p> <p><b>Settings (if applicable):</b> No restrictions</p> <p><b>Study design:</b> Randomised, controlled trials, open-label studies acceptable</p> <p><b>Language restrictions:</b> English or Scandinavian language</p> <p><b>Other search limits or restrictions applied:</b> None</p>
<b>Exclusion criteria</b>	<p><b>Population:</b> Mild or moderate AD</p> <p><b>Intervention:</b> Other doses or dosing frequencies than defined in the inclusion criteria</p> <p><b>Comparators:</b> Other than placebo or the comparators defined in the inclusion criteria; other doses or dosing frequencies than defined in the inclusion criteria</p> <p><b>Outcomes:</b> Studies not reporting at least one of the critical or important outcomes</p> <p><b>Settings (if applicable):</b> NA</p> <p><b>Study design:</b> Non-randomised</p> <p><b>Language restrictions:</b> Other languages than English or Scandinavian languages</p> <p><b>Other search limits or restrictions applied:</b> None</p>

AD, atopic dermatitis; (C)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; NA, not applicable; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SAE, serious adverse event; q2w, every 2 weeks, q4w, every 4 weeks.

<sup>1</sup>Only few studies met the inclusion criteria of concomitant optimised local treatment, thus studies that did not meet this criterion were also included.

<sup>2</sup>Since it was agreed with the Medicines Council also to include studies in adults, the doses in adults were added based on guidelines from the Danish Society of Dermatology ([www.dds.nu](http://www.dds.nu)).

#### 9.1.1 Literature searches performed

The search was performed in both databases (MEDLINE and CENTRAL) on 06 January 2021 with no age limit. An initial search was limited to studies with children, but as this search revealed that there were no studies in children with the comparators, the search was modified to include all age groups, to allow comparator references in all age groups.

It was discovered that the search strings provided in the protocol had an incomplete alias for dupilumab in the MEDLINE search string #6 (SAR-23189 instead of SAR-231893) and the CENTRAL search string #5 (SAR 23189 instead of

SAR 231893), which caused a warning in MEDLINE. The search was therefore repeated on 11 Jan 2021 with MEDLINE line #6 corrected from SAR-23189 to SAR-231893 and CENTRAL line #5 corrected from SAR 23189 to SAR 231893. In MEDLINE, the new search gave a result of 118 instead of 119, which was believed to be of no importance. In CENTRAL, the new search gave the same result as the first search.

Pictures of the actual searches performed in MEDLINE and CENTRAL on 11-Jan-2021 are included in [Figure 2](#) and [Figure 3](#), respectively.

**Figure 2** MEDLINE search via PubMed.

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#19	...	>	Search: ((#16 AND #17) NOT #18)	118	04:32:45
#18	...	>	Search: <b>Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]</b>	6,478,961	04:31:30
#17	...	>	Search: <b>(Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])</b>	1,280,228	04:30:22
#16	...	>	Search: <b>#4 AND #15</b>	1,286	04:29:48
#15	...	>	Search: <b>#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14</b>	135,436	04:29:35
#14	...	>	Search: <b>mycophenolate[tiab] OR mycophenolic[tiab] OR Cellcept*[tiab] OR Myfortic*[tiab] OR RS61443[tiab] OR RS-61443[tiab]</b>	13,295	04:29:16
#13	...	>	Search: <b>Mycophenolic Acid[mh]</b>	8,095	04:28:58
#12	...	>	Search: <b>ciclosporin[tiab] OR ciclosporine[tiab] OR cyclosporin[tiab] OR cyclosporine[tiab] OR sandimmun*[tiab] OR sandimmune*[tiab] OR ciquorin*[tiab] OR Neoral*[tiab]</b>	51,704	04:28:46
#11	...	>	Search: <b>Cyclosporine[mh]</b>	39,535	04:28:32
#10	...	>	Search: <b>methotrexate[tiab] OR amethopterin[tiab] OR Mexate*[tiab]</b>	42,971	04:28:19
#9	...	>	Search: <b>Methotrexate[mh]</b>	38,313	04:28:03
#8	...	>	Search: <b>azathioprine[tiab] OR Immuran*[tiab] OR Imuran*[tiab] OR Imurel*[tiab]</b>	15,933	04:27:47
#7	...	>	Search: <b>Azathioprine[mh]</b>	14,722	04:27:35
#6	...	>	Search: <b>dupilumab[tiab] OR Dupixent*[tiab] OR REGN668[tiab] OR REGN-668[tiab] OR SAR231893[tiab] OR SAR-231893[tiab]</b>	884	04:27:19
#5	...	>	Search: <b>dupilumab[nm]</b>	366	04:26:59
#4	...	>	Search: <b>#1 OR #2 OR #3</b>	31,207	04:26:48
#3	...	>	Search: <b>neurodermatitis[tiab]</b>	1,008	04:26:35
#2	...	>	Search: <b>atopic[tiab] AND (eczema[tiab] OR dermatitis[tiab])</b>	25,571	04:26:23
#1	...	>	Search: <b>Dermatitis, Atopic[mh]</b>	20,360	04:26:06

**Figure 3 CENTRAL search via Cochrane Library.**

-	+	#1	[mh "Dermatitis, Atopic"]	S	MeSH	Limits	1807
-	+	#2	(atopic NEAR/2 (eczema OR dermatitis));ti,ab,kw			Limits	4661
-	+	#3	neurodermatitis.ti,ab			Limits	65
-	+	#4	#1 OR #2 OR #3			Limits	4708
-	+	#5	(dupilumab OR Dupixent* OR REGN668 OR "REGN 668" OR SAR231893 OR "SAR 231893");ti,ab,kw			Limits	433
-	+	#6	[mh Azathioprine]			Limits	1224
-	+	#7	(azathioprine OR Immuran* OR Imuran* OR Imurel*);ti,ab,kw			Limits	3265
-	+	#8	[mh Methotrexate]			Limits	4167
-	+	#9	(methotrexate OR amethopterin OR Mexate*);ti,ab,kw			Limits	11502
-	+	#10	[mh Cyclosporine]			Limits	2760
-	+	#11	(cyclosporin OR ciclosporine OR cyclosporin OR cyclosporine OR sandimmun* OR sandimmune* OR ciqorin* OR Neoral*);ti,ab,kw			Limits	7582
-	+	#12	[mh "Mycophenolic Acid"]			Limits	1372
-	+	#13	(mycophenolate OR mycophenolic OR Cellcept*OR Myfortic* OR RS61443 OR "RS 61443");ti,ab,kw			Limits	4282
-	+	#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13			Limits	22634
-	+	#15	#4 AND #14			Limits	381
-	+	#16	("conference abstract" OR review);pt			Limits	183822
-	+	#17	NCT*:au			Limits	201027
-	+	#18	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch);so			Limits	352822
-	+	#19	#16 OR #17 OR #18			Limits	536809
-	+	#20	#15 not #19			Limits	150

**Table 11 List of studies excluded based on full-text read**

List of studies excluded based on full-text read	
Reference	Reason for exclusion
Allen BR. A multicentre double blind placebo-controlled crossover to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. In Wolff K (ed) cyclosporin A and the skin: proceedings, satellite symposium to the 2nd congress of the European academy of dermatology & venereology, Athens Greece, 12 October 1991. Royal society of medicine International congress & symposium series. 1991;192:29-37.	Double publication of Sowden et al. Lancet 1991.
Berth Jones J. Cyclosporin in severe adult atopic dermatitis- a multi-centre, double-blind, placebo-controlled crossover study. Br J Dermatol. 1991;125(Suppl 38):16.	Abstract only
Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hulstsch T, Davis JD et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. Br J Dermatol. 2020; 182(1):85-96.	Dupilumab in adolescents (12-17 years) with moderate-to-severe AD. No concomitant TCS.

El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. <i>Eur J Pediatr.</i> 2013;172(3):351-6.	12 weeks study.
Finlay A. Quality of life improvement in cyclosporin treated atopic dermatitis patients - a double blind crossover study. <i>Br J Dermatol.</i> 1991;125(Suppl 38):16.	Abstract only
Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2018;178(6):1288-96.	Open-label long term follow up of a RCT. No stable dose of intervention or concomitant medications and switch between MTX and AZA allowed.
Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2011;64(6):1074-84.	Maintenance treatment after 5 mg/kg cyclosporine for 6 weeks of run-in. Design not comparable to other studies included.
Roekevisch E, Leeflang MMG, Schram ME, Campbell LE, Irwin McLean WH, Kezic S, et al. Patients with atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function mutations show good but lower responses to immunosuppressive treatment. <i>Br J Dermatol.</i> 2017;177(6):1745-6.	Substudy to Schram, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2011. No relevant data included.
Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2016;75(3):506-15.	Patient-reported outcomes from dupilumab phase 2b study. No concomitant optimised local treatment (TCS/TCl).
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. <i>NEJM.</i> 2016; 375:2335-2348.	Dupilumab in adults with moderate-to-severe AD. No concomitant TCS.
Thaçi D, Simpson EL, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials. <i>Dermatol Sci.</i> 2019;94(2):266-27.	Dupilumab in adults with moderate-to-severe AD. No concomitant TCS.
Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial. Simpson EL, et al. <i>JAMA Dermatol.</i> 2019;156(1):44-56.	Dupilumab in adolescents with moderate-to-severe AD. No concomitant TCS.
Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, 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. <i>Lancet.</i> 2016;387(10013):40-52.	Dupilumab phase 2b study. No concomitant optimised local treatment (TCS/TCl).
Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. <i>Acta Derm Venereol</i> 1990; 70(4):323-9.	Study duration of only 10 days.
Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment	SOLO-CONTINUE. Efficacy and safety of different dupilumab regimens (dupilumab 300 mg qw/q2w, q4w, or q8w) or placebo in maintaining



---

in Patients With Atopic Dermatitis. A Randomized Clinical Trial. JMA Dermatol  
2020;156(2):131-143.

---

response after 16 weeks of initial  
treatment.

## 9.2 Main characteristics of included studies

**Table 12 Study characteristics**

Reference and NCT number	Study design	Severity of AD (definition)	Age (years)	Prior treatment for AD	Concurrent treatment for AD	Rescue treatment	Intervention (N per group)	Control treatment (N per group)	Duration of treatment/follow up	Analysis (N randomised / completed)	Outcomes reported <sup>1</sup>
<i>Dupilumab studies</i>											
Paller, 2020 PEDS 03345914	Phase 3 RCT, double-blind, parallel-group, multicentre	Severe AD inadequately controlled with topical therapies	6-11	Documented recent history (within 6 months before the baseline visit) of inadequate response to topical AD medication(s)	Moisturisers, once-daily medium-potency TCS	High-potency TCS or systemic therapy for patients with an IGA score of 4 or intolerable symptoms during treatment	DUP + TCS 100 mg q2w (BW <30 kg) (200 mg loading dose) (N=63) or DUP + TCS 200 mg q2w (BW ≥30 kg) (400 mg loading dose) (N=59) or DUP + TCS 300 mg q4w (600 mg loading dose regardless of BW) (N=122)	PBO + TCS (N=123)	16 wk/12 wk if not enrolled in PEDS-OLE study	ITT (367/351)	EASI SCORAD POEM CDLQI Pruritus (NRS) Safety (SAE) AD flares (AE)
Bruin-Weller, 2018 CAFÉ 02755649	Phase 3 RCT, double-blind, parallel-group, multicentre	Severe AD and a history of inadequate response or intolerance to CsA, or patients for whom CsA treatment was medically inadvisable	≥18	Recent inadequate response to TCS and a history of inadequate response or intolerance to CsA, or CsA treatment was medically inadvisable	Moisturisers, TCS <sup>3</sup>	Potent or very potent TCS, TCI or systemic medication	DUP 300mg SC q2w + TCS <sup>3</sup> (600 mg loading dose) (N=107) DUP 300 mg SC qw + TCS <sup>3</sup> (600 mg loading dose) <sup>2</sup> (N=110)	PBO + TCS <sup>3</sup> (N=108)	16 wk/12 wk if not enrolled in OLE study	ITT (325/318)	EASI SCORAD POEM DLQI Pruritus (NRS) Safety (SAE) AD flares (AE)
Blauvelt, 2017 CHRONOS 02260986	Phase 3 RCT, double-blind, parallel-group, multicentre	Moderate-to-severe AD and inadequate response to TCS	≥18	Documented recent history of inadequate response to topical (or systemic) medications	Moisturisers, TCS/TCI <sup>4</sup>	Any locally approved topical or systemic medications or phototherapy	DUP 300 mg SC q2w + TCS <sup>4</sup> (600 mg loading dose) (N=106) DUP 300 mg SC qw + TCS <sup>4</sup> (600 mg loading dose) <sup>2</sup> (N=319)	PBO + TCS <sup>4</sup> (N=315)	52 wk/12 wk if not enrolled in OLE study	ITT (740/623)	EASI SCORAD POEM DLQI Pruritus (NRS) Safety (SAE) AD flares

Reference and NCT number	Study design	Severity of AD (definition)	Age (years)	Prior treatment for AD	Concurrent treatment for AD	Rescue treatment	Intervention (N per group)	Control treatment (N per group)	Duration of treatment/follow up	Analysis (N randomised / completed)	Outcomes reported <sup>†</sup>
Cork, 2020 PEDS-OLE 02612454 (and 02407756)	Phase 3 open label extension, parallel group, multicentre	Severe AD inadequately controlled by topical treatment or for whom topical treatment was medically inadvisable	6-11	Documented recent history of inadequate response to topical (or systemic) medications or deemed not to be appropriate candidates for topical therapies	Moisturisers, once-daily low or medium-potency TCS	Higher potency TCS, TCI, systemic CS, nonsteroidal immunosuppressants	DUP 2 mg/kg or 4 mg/kg SC qw	None	Ongoing. Data presented up to week 52	ITT (37/33) completed 52 weeks	AE SAE AEs of special interest
<b>Azathioprine studies</b>											
Berth-Jones, 2002	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover	Severe AD seriously impacting QoL despite use of potent TCS, diagnosis acc. to Hanifin and Rajka [30]	≥16	Potent TCS	Moisturisers, potent TCS, and systemic antihistamines allowed	NR	AZA 2.5 mg/kg/d po followed by PBO (N=19)  PBO followed by AZA 2.5 mg/kg/d po (N=18)	NA due to crossover design	12+12 wk/0 wk	ITT (35/21)	SASSAD <sup>5</sup> Pruritus (VAS) Safety
Meggitt, 2006 ISRCTN 58943280	RCT, double-blind, parallel-group	Moderate-to-severe AD defined acc. to UK modification of Hanifin and Rajka [31]	16-65	Optimised topical therapy	Moisturisers, TCS (1% hydrocortisone, 0.025% and 0.1% betamethasone valerate) Highly potent TCS not allowed	NR	AZA 0.5-1 mg/kg/d po for 4 wk followed by AZA 1-2.5 mg/kg/d po for 8 wk, dose depending on TPMT activity <sup>6</sup> (N=42)	PBO (N=20) <sup>7</sup>	12 wk/0 wk	ITT (63/54)	SASSAD Pruritus (VAS) DLQI Safety
<b>Methotrexate studies</b>											
Schram, 2011 NTR1916	RCT, single-blind, parallel-group	Severe AD	≥18	Unresponsive, contraindicated, or intolerant to CsA. No prior treatment with AZA or MTX	Topical triamcinolone acetonide ointment (body), hydrocortisone ointment (face), oral antihistamines allowed	OCS	MTX 10 mg/wk po (dose escalation to 22.5 mg/wk allowed) (N=20)	AZA 1.5 mg/kg/d (dose escalation to 2.5 mg/kg/d allowed) (N=22)	12 wk/12 wk	ITT (42/38)	EASI SCORAD POEM Skindex-17 <sup>8</sup> Pruritus (VAS) Safety (SAE) AD flares (AE)

Reference and NCT number	Study design	Severity of AD (definition)	Age (years)	Prior treatment for AD	Concurrent treatment for AD	Rescue treatment	Intervention (N per group)	Control treatment (N per group)	Duration of treatment/ follow up	Analysis (N randomised / completed)	Outcomes reported <sup>1</sup>
Goujon, 2018 00809172	Phase 3 RCT, evaluator-blind, parallel-group, multicentre, noninferiority	Chronic, moderate-to-severe AD and inadequate response to TCS/TCI	>18	TCS/TCI	Moisturisers had to be used during the entire study. TCS/TCI allowed during the first 4 wk Antihistamines allowed	NR	MTX 15-25 mg/wk po <sup>9</sup>	CsA 2.5-5 mg/kg/d po <sup>9</sup>	24 wk/0 wk	ITT (97/56)	EASI SCORAD DLQI Safety (SAE) AD flares
<b>Cyclosporine studies</b>											
Sowden, 1991 <i>Salek, 1993</i>	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover, multicentre	Severe refractory AD, diagnosis acc. to Hanifin and Rajka [30]	17-56	AD was resistant to conventional therapies	TCS	NR	CsA 5 mg/kg/d po followed by PBO (N=17)  PBO followed by CsA 5 mg/kg/d po (N=16)	NA due to crossover design	8+8 wk/4 wk	ITT (33/23)	Disease activity <sup>10</sup> Pruritus (VAS) <sup>11</sup> <i>QoL (EDI)</i> <sup>12</sup> Safety (SAE)
Van Joost, 1994	RCT, double-blind, parallel-group, multicentre	Severe refractory AD, diagnosis acc. to Hanifin and Rajka [30]	17-68	AD was resistant to previous therapies including TCS, and/or photochemotherapy and/or systemic CS	Moisturisers, systemic antihistamine	NR	CsA 5 mg/kg/d (N=23)	PBO (N=23)	6 wk/until side effects, if any, had resolved	ITT (46/23)	TBSA <sup>13</sup> Pruritus <sup>14</sup> Safety (SAE)
Munro, 1994	Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover	Severe chronic AD	19-48	No requirements	TCS allowed	NR	Phase I: CsA 5 mg/kg/d po followed by PBO (N=12)  PBO followed by CsA 5 mg/kg/d po (N=12)  Phase II <sup>15</sup> : CsA 5 mg/kg/d po followed by dose reduction (N=17)	Phase I: NA due to crossover design  Phase II <sup>15</sup> : No control group	Phase I: 8+8 wk/0 wk  Phase II <sup>15</sup> : 2+10 wk/4 wk	Phase I: ITT (24/19)  Phase II <sup>15</sup> : ITT (17/15)	Disease severity <sup>16</sup> Pruritus (VAS) Safety

References in italics are secondary publications of the primary reference above. Outcomes reported in italics are the outcomes reported in the secondary publications.

<sup>1</sup>Only outcomes relevant for this application are listed

<sup>2</sup>This dosing frequency is not approved by EMA, so data for the dosing frequency are not used in the application

<sup>3</sup>Patients were required to use TCS for the entire treatment period, but TCS could be tapered to a minimum of twice per week if lesions were under control

<sup>4</sup>TCl could be used in body locations considered inadvisable for TCS. After disease was controlled, patients using medium-potency TCS switched to low-potency TCS for 7 days, then stopped. For sensitive skin locations, low-potency TCS could be tapered and stopped. If lesions returned, patients could retreat with TCS with or without TCl as before

<sup>5</sup>The Six Area, Six Sign AD (SASSAD) score involves assessment of 6 signs (erythema, exudation, excoriation, dryness, cracking and lichenification) at 6 sites (hands, feet, arms, legs, head and neck, trunk). Each sign is graded at each site using a four-point scale of 0–3, representing grades of none, mild, moderate and severe. The maximum score is 108.

<sup>6</sup>For the first 4 weeks, patients with heterozygous range TPMT received AZA 0.5 mg/kg/d and patients with normal TPMT activity received AZA 1 mg/kg/d. For the remaining 8 weeks, doses increased to 1.0 mg/kg/d and 2.5 mg/kg/d, respectively.

<sup>7</sup>21 patients were randomised to PBO, but one patient discontinued prior to initiation of treatment due to spontaneous improvement of AD.

<sup>8</sup>Change in quality of life was assessed using the Dutch version of the Skindex-17. Scores range from 0 to 85 points, with higher scores indicating more significantly impaired quality of life.

<sup>9</sup>Treatment was initiated with MTX 15 mg/wk and CsA 2.5 mg/kg/d. After 8 weeks of treatment, doses were increased to MTX 25 mg/wk and CsA 5 mg/kg/d in patients who did not achieve 50% reduction in the SCORAD index.

<sup>10</sup>Disease activity - 6 clinical features (erythema, purulence, excoriation or crusting, dryness or scaling, cracking or fissuring, and lichenification) were graded at 6 defined body sites on a scale of 0 (none) to 3 (severe), resulting in a total body disease activity score of maximum 108.

<sup>11</sup>Severity of symptoms of itch during the preceding 2 weeks on a 0-100 mm VAS.

<sup>12</sup>Eczema Disability Index (EDI) consists of 15 questions answered on a 1-7 linear analogue scale, representing grades from 'not at all' to 'very much'. The questions are grouped under 5 headings: daily activity, work or school, personal relationships, leisure, and treatment over the previous month. The EDI score is calculated by summing the scores for each question.

<sup>13</sup>Total Body Severity Assessment (TBSA) included six body regions and scored the most severely affected area in the specific region for erythema, infiltration, vesicles/papules, dryness/scaling, cracking/fissuring and excoriation/crusting on a 0-3 scale and corresponded to the scale used to describe disease activity in Sowden 1991.

<sup>14</sup>Itching was scored on a 0-3 Likert scale, where 0=none, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe.

<sup>15</sup>Data from phase II of the study are not included in the application. Phase II included patients who had completed phase I. Eczema control was re-established with CsA 5 mg/kg/day for 2 weeks and patients were re-randomised to stepwise reduction at 2-week intervals either by a) reducing the daily dose of CsA by 1 mg/kg, or b) increasing the interval between the 5 mg/kg doses by 1 day.

<sup>16</sup>Disease 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).

<sup>17</sup>Eczema was scored according to a 'twenty-area severity chart' where the severity of eczema in each of 20 areas was assessed semi quantitatively by a 0-3 grading (no, mild, moderate, or severe), resulting in a total score of 0-60.

AD, atopic dermatitis; BW, body weight; AE, adverse event; AZA, azathioprine; (C)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; CS, corticosteroids; CsA, cyclosporine A; d, day; DUP, dupilumab; EASI, Eczema Area and Severity Index; EDI, Eczema Disability Index; ISRCTN, International Standard Randomised Controlled Trial number; ITT, intention-to-treat; m, months; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; NA, not applicable;

NR, not reported; NRS, numeric rating scale; NRT, Dutch Trial Register; OCS, oral corticosteroids; OLE, open-label extension; PBO, placebo; po, per os (orally); POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; QoL, quality of life;

qw, weekly; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; SASSAD, Six Area, Six Sign AD; SC, subcutaneously; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; TBSA, Total Body Severity Assessment; TCl, topical calcineurin inhibitors; TCS, topical corticosteroids; TPMT, thiopurine methyltransferase; VAS, visual analogue scale; wk, week(s).

### 9.3 Baseline characteristics

**Table 13** Baseline characteristics

Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y), Mean (SD)	Sex, % male	Weight (kg), mean (SD)	Duration of AD (y), mean (SD)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI, mean (SD)	SCORAD, mean (SD)	POEM, mean (SD)	(C)DLQI, mean (SD)	Pruritus (NRS or VAS)
<i>Dupilumab studies</i>												
Paller, 2020	DUP 300 mg q4w N=122	8.5 (1.7)	47	31.0 (9.4)	7.4 (2.4)	Systemic medication:35 CS: 21 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 19 AZA: 1.7 CsA: 14 MTX: 5.8 MMF: 1.7	Any other concurrent atopic condition: 89 Food allergy: 63 Other allergies: 56 Allergic rhinitis: 61 Asthma: 46 Allergic conjunctivitis: 12 Hives: 12 Chronic rhinosinusitis: 4.2 Eosinophilic esophagitis:0.8	37.4 (12.5)	75.6 (11.7)	21.3 (5.5)	16.2 (7.9)	7.8 (1.6) (NRS)
PEDS 03345914	PBO N=123	8.3 (1.8)	50	31.5 (10.8)	7.2 (2.2)	Systemic medication:30 CS: 14 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 18 AZA: 0 CsA: 10 MTX: 9.2 MMF: 1.7	Any other concurrent atopic condition: 92.5 Food allergy: 69 Other allergies: 67.5 Allergic rhinitis: 60 Asthma: 45 Allergic conjunctivitis: 13 Hives: 6.7 Chronic rhinosinusitis: 3.3 Eosinophilic esophagitis: 0 Nasal polyps: 0	39.0 (12.0)	72.9 (12.0)	20.7 (5.5)	14.6 (7.4)	7.7 (1.5) (NRS)
Bruin-Weller, 2018	DUP+TCS q2w N=107	Median (IQR) 38.0 (25.0–47.0)	60.7	NR	Median (IQR) 29.0 (19.0–43.0)	Immunosuppressants in general: 78.5 MTX: 9.3 AZA: 6.5 CsA: 64.5	Food allergy: 47.7 Other allergies: 71.0 Allergic rhinitis: 56.1 Allergic conjunctivitis: 41.1 Asthma: 38.3	Median (IQR) 31.6 (25.2–39.2)	Median (IQR) 66.7 (61.1–76.2)	Median (IQR) 20.0 (15.0–24.0)	Median (IQR) 14.0 (8.0–22.0)	Median (IQR) 7.0 (5.4–8.0)
CAFÉ 02755649	PBO+TCS N=108	Median (IQR) 37.5 (29.0–49.0)	63.0	NR	Median (IQR) 28.5 (19.5–40.0)	Immunosuppressants in general: 77.8 MTX: 6.5 AZA: 5.6 CsA: 66.7	Food allergy: 38.0 Other allergies: 65.7 Allergic rhinitis: 56.5 Allergic conjunctivitis: 54.6 Asthma: 46.3	Median (IQR) 31.7 (24.2–40.7)	Median (IQR) 67.5 (58.5–76.6)	Median (IQR) 19.0 (14.0–24.0)	Median (IQR) 13.0 (7.0–19.5)	Median (IQR) 6.9 (4.9–8.1)
Bruin-Weller, 2018	DUP+TCS q2w N=69	Median (IQR) 37.0 (26.0–47.0)	58.0	NR	Median (IQR) 29.0 (18.0–44.0)	NR (CsA)	NR	Median (IQR) 32.7 (26.4–38.7)	Median (IQR) 68.7 (62.6–76.6)	Median (IQR) 20.0 (17.0–23.0)	Median (IQR) 15.0 (11.0–22.0)	Median (IQR) 7.1 (6.0–8.0)

Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y), Mean (SD)	Sex, % male	Weight (kg), mean (SD)	Duration of AD (y), mean (SD)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI, mean (SD)	SCORAD, mean (SD)	POEM, mean (SD)	(C)DLQI, mean (SD)	Pruritus (NRS or VAS)
Subgroup of patients with prior use of CsA	PBO+TCS N=72	Median (IQR) 37.5 (30.0–47.5)	59.7	NR	Median (IQR) 29.5 (20.0–40.0)	NR (CsA)	NR	Median (IQR) 32.8 (24.5–41.0)	Median (IQR) 67.7 (57.2–77.0)	Median (IQR) 20.0 (16.0–25.0)	Median (IQR) 14.0 (8.0–20.0)	Median (IQR) 7.0 (5.4–8.3)
Blauvelt, 2017	DUP+TCS q2w N=106	Median (IQR) 40.5 (28.0–49.0)	58	NR	Median (IQR) 28.0 (20.0–44.0)	NR	Food allergy: 35 Other allergies: 62 Allergic rhinitis: 48 Asthma: 41 Allergic conjunctivitis: 28	Median (IQR) 30.9 (22.3–41.6)	Median (IQR) 69.7 (60.4–79.8)	Median (IQR) 21.0 (16.0–25.0)	Median (IQR) 13.5 (8.0–20.0)	Median (IQR) 7.7 (6.6–8.5)
CHRONOS 02260986	PBO+TCS N=315	Median (IQR) 34.0 (25.0–45.0)	61	NR	Median (IQR) 26.0 (17.0–38.0)	NR	Food allergy: 30 Other allergies: 63 Allergic rhinitis: 43 Asthma: 41 Allergic conjunctivitis: 22	Median (IQR) 29.6 (22.2–40.8)	Median (IQR) 64.1 (55.9–76.1)	Median (IQR) 20.0 (16.0–25.0)	Median (IQR) 14.0 (9.0–20.0)	Median (IQR) 7.6 (6.3–8.6)
Cork, 2020	DUP qw 2 mg/kg	9 (2)	47	30.9 (9.0)	7 (3)	Nonsteroidal immunosuppressants: Not applicable	Any other concurrent atopic condition: Not applicable	21 (18)	52 (17)	17 (8)	12 (8)	6 (3)
PEDS-OLE 02612454 (and 02407756)	DUP qw 4 mg/kg	8 (2)	56	29.3 (8.6)	8 (2)	Nonsteroidal immunosuppressants: Not applicable		32 (20)	67 (18)	20 (5)	12 (4)	6 (2)
<b>Azathioprine studies</b>												
Berth Jones, 2002	PBO-AZA N=18 AZA-PBO N=19	Mean (range) 38 (17-73)	67.6	NR	NR	NR	NR	SASSAD <sup>1</sup> Mean 41	NR	NR	NR	Pruritus (VAS) Mean 45 <sup>2</sup>
Meggitt, 2006	AZA N=41	30 (11)	46	NR	NR	Systemic therapy or phototherapy for eczema: 73	Hay fever: 71 Asthma: 66	SASSAD <sup>1</sup> 32.3 (13.2)	NR	NR	9.7 (5.0)	5.4 (2.1)
	PBO N=20 <sup>3</sup>	36 (12)	80	NR	NR	Systemic therapy or phototherapy for eczema: 80	Hay fever: 70 Asthma: 65	SASSAD <sup>1</sup> 32.7 (8.9)	NR	NR	9.4 (6.1)	5.7 (1.8)
<b>Methotrexate studies</b>												
Schram, 2011	MTX N=20	43.0 (14.7)	50	NR	39.8 (16.2)	NR	Asthma or allergic rhinitis: 95	27.9 (12.3)	57.2 (11.8)	19.8 (5.3)	Skindex-17 <sup>4</sup> 50.2 (11.7)	NR
	AZA N=22	37.0 (14.1)	55	NR	33.1 (16.8)	NR	Asthma or allergic rhinitis: 82	30.4 (14.2)	58.4 (10.4)	19.5 (4.0)	Skindex-17 <sup>4</sup> 51.7 (8.6)	NR

Reference and NCT number	Treatment group, N	Age (y), Mean (SD)	Sex, % male	Weight (kg), mean (SD)	Duration of AD (y), mean (SD)	Prior systemic therapy for AD (%)	Concurrent atopic conditions (%)	Baseline disease severity				
								EASI, mean (SD)	SCORAD, mean (SD)	POEM, mean (SD)	(C)DLQI, mean (SD)	Pruritus (NRS or VAS)
Goujon, 2018 00809172	CsA N=47	33 (10)	66	74 (14)	Median (25-75 pctl) 23 (19-29)	NR	NR	19 (12)	58 (15)	NR	12 (6)	NR
	MTX N=50	32 (9)	57	69 (11)	Median (25-75 pctl) 24 (14-29)	NR	NR	18 (0)	53 (14.2)	NR	13 (8)	NR
<b>Cyclosporine studies</b>												
Sowden, 1991 <i>Salek, 1993</i>	PBO-CsA N=16	Median (range) 29 (16-58)	62.5	<i>Median (range) 66 (30-84)</i>	Median (range) 27 (2-50)	Steroids Cytotoxic drugs Photochemotherapy	Asthma: 54.5	Disease activity <sup>5</sup> Mean (SE) 47 (6) <sup>2</sup>	NR	NR	<i>Mean±SEM UKSIP<sup>6</sup> 6.3±1.3 EDI<sup>7</sup> 36.7±4.0</i>	Pruritus (VAS) <sup>8</sup> Mean 56.6
	CsA-PBO N=17	Median (range) 30 (16-43)	64.7	<i>Median (range) 69 (47-87)</i>	Median (range) 23 (2-41)			Disease activity <sup>5</sup> Mean (SE) 40 (6) <sup>2</sup>	NR	NR	<i>Mean±SEM UKSIP<sup>6</sup> 6.5±1.7 EDI<sup>7</sup> 33.2±4.7</i>	Pruritus (VAS) <sup>8</sup> Mean 51.1
Van Joost, 1994	CsA N=23	31.6 (12.4)	52.2	NR	19.8 (13.2)	NR	NR	TBSA <sup>9</sup> 57 (21)	NR	NR	NR	Pruritus <sup>10</sup> Mean 2.7
	PBO N=23	31.0 (9.6)	47.8	NR	23.7 (13.2)	NR	NR	TBSA <sup>9</sup> 54 (22)	NR	NR	NR	Pruritus <sup>10</sup> Mean 2.6
Munro, 1994	Phase I N=24	Mean (range) 29 (19-48)	37.5	NR	Mean (range) 23 (2-44)	NR	NR	Phase I: <sup>11</sup> (mean values) Erythema 5.8 Excoriation 5.3 Lichenification 4.3	NR	NR	NR	Phase I: Pruritus <sup>12</sup> Mean 5.8

Unless otherwise stated, values are mean (SD), or % of ITT population.

References in italics are secondary publications of the primary reference above. Baseline characteristics reported in italics are those only reported in the secondary publication.

<sup>1</sup>The Six Area, Six Sign AD (SASSAD) score involves assessment of 6 signs (erythema, exudation, excoriation, dryness, cracking and lichenification) at 6 sites (hands, feet, arms, legs, head and neck, trunk). Each sign is graded at each site using a four-point scale of 0–3, representing grades of none, mild, moderate and severe. The maximum score is 108.

<sup>2</sup>Numbers are based on readings of a figure.

<sup>3</sup>21 patients were randomised to PBO, but one patient discontinued prior to initiation of treatment due to spontaneous improvement of AD.

<sup>4</sup>Change in QoL was assessed using the Dutch version of the Skindex-17. Scores range from 0 to 85 points, with higher scores indicating more significantly impaired quality of life.

<sup>5</sup>Disease activity - 6 clinical features (erythema, purulence, excoriation or crusting, dryness or scaling, cracking or fissuring, and lichenification) were graded at 6 defined body sites on a scale of 0 (none) to 3 (severe), resulting in a total body disease activity score of maximum 108.

<sup>6</sup>United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP), a general QoL measure consisting of 136 health-related questions grouped into 12 areas of daily function and an 'overall health' rating on a 5-point scale. The UKSIP score is calculated by summing the scale values and converting this score into a percentage.



<sup>7</sup>Eczema Disability Index (EDI) consists of 15 questions answered on a 1-7 linear analogue scale, representing grades from 'not at all' to 'very much'. The questions are grouped under 5 headings: daily activity, work or school, personal relationships, leisure, and treatment over the previous month. The EDI score is calculated by summing the scores for each question.

<sup>8</sup>Itch severity during the preceding two weeks was measured on a VAS scale (0-100 mm).

<sup>9</sup>Total Body Severity Assessment (TBSA) included six body regions and scored the most severely affected area in the specific region for erythema, infiltration, vesicles/papules, dryness/scaling, cracking/fissuring and excoriation/crusting on a 0-3 scale and corresponded to the scale used to describe disease activity in Sowden 1991.

<sup>10</sup>Itching was scored on a 0-3 Likert scale, where 0=none, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe.

<sup>11</sup>Disease 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).

<sup>12</sup>Itch intensity was measured on a VAS scale ranging from 0 (no itch) to 100 (maximal itch).

AD, atopic dermatitis; AZA, azathioprine; (C)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; CS, corticosteroids; CSA, cyclosporine A; DUP, dupilumab; EASI, Eczema Area and Severity Index; EDI, Eczema Disability Index; IQR, interquartile range; m, months; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; NR, not reported; NRS, numeric rating scale; PBO, placebo; pctl, percentile; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; QoL, quality of life; qw, every week; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; SASSAD, Six Area, Six Sign AD; SC, subcutaneously; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SE, standard error; SEM, standard error of the mean; TBSA, Total Body Severity Assessment; UKSIP, United Kingdom Sickness Impact Profile; VAS, visual analogue scale; y, years.

## 9.4 Results per study

**Table 14** Results of the PEDS study with dupilumab

Trial name:		Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, doubleblinded, placebo-controlled phase 3 trial									
NCT number:		NCT03345914									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion with EASI-75 at week 16	Dupilumab 300 mg q4w	122	69.7 (61.5; 77.8)	42.84	31.54; 54.15	<0.0001	2.60	1.90; 3.56	<0.0001	Cochran-Mantel-Haenszel test on the ITT population with adjustment for region and weight group. Patients who withdrew from the study or received rescue medication, as well as those with other missing data, were counted as non-responders. Appendix 9.6.	Paller 2020 table II
	Placebo	123	26.8 (19.0; 34.7)								
EASI, LS mean % change from baseline at week 16	Dupilumab	122	-82.1 (-86.8; -77.4)	-33.5	-40.3; -26.7	p<0.0001	-	-	<0.0001	ANCOVA with treatment and randomisation strata (region and weight group) included as covariates. Data collected after rescue medication use were set as missing; subsequent missing data were imputed by MI	Paller 2020 table II
	Placebo	123	-48.6 (-53.5; -43.7)								
SCORAD, LS mean % change from baseline at week 16 <sup>1</sup>	Dupilumab	122	-62.4 (-66.5; -58.3)	-32.6	-38.7; -26.5	<0.0001	-	-	<0.0001	As for EASI	Paller 2020 table II
	Placebo	123	-29.8 (-34.3; -25.3)								
POEM, LS mean change from baseline at week 16	Dupilumab	122	-13.6 (-15.0; -12.2)	-8.3	-10.2; -6.4	<0.0001	-	-	<0.0001	As for EASI	Paller 2020 table II
	Placebo	123	-5.3 (-6.7; -3.9)								
SAE, proportion at week 16 <sup>2</sup>	Dupilumab	120	1.7 (0.0; 4.0)	0.00	-3.24; 3.24	1.0000	1.00	0.14; 6.98	1.0000	See appendix 9.6	Paller 2020 table III
	Placebo	120	1.7 (0.0; 4.0)								

Trial name:		Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, doubleblinded, placebo-controlled phase 3 trial									
NCT number:		NCT03345914									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
CDLQI, LS mean change from baseline at week 16	Dupilumab	122	-10.6 (-11.6; -9.6)	-4.2	-5.6; -2.8	<0.0001	-	-	<0.0001	As for EASI	Paller 2020 table II
	Placebo	123	-6.4 (-7.4; -5.4)								
Pruritus (NRS), proportion with ≥3 point improvement at week 16	Dupilumab	121	60.3 (51.6;69.0)	39.19	27.88; 50.51	<0.0001	5.18	2.58; 10.39	<0.0001	As for EASI-75 and appendix 9.6	Paller 2020 table II
	Placebo	123	21.1 (13.9;28.4)								
Pruritus NRS, proportion with ≥4-point improvement at week 16	Dupilumab	120	50.8 (41.9;59.8)	38.54	27.86;49.21	<0.0001	4.13	2.49; 6.85	<0.0001	As for EASI-75 and appendix 9.6	Paller 2020 table II
	Placebo	122	12.3 (6.5;18.1)								
Pruritus (NRS), LS mean % change from baseline at week 16	Dupilumab	122	-54.6 (-60.3; -48.9)	-28.7	-36.7; -20.7	<0.0001	-	-	<0.0001	See appendix 9.6	Paller 2020 table II
	Placebo	123	-25.9 (-31.6; -20.2)								
AD exacerbations, proportion at week 16 <sup>3</sup>	Dupilumab	120	6.7 (2.2; 11.1)	-7.50	-15.17; 0.17	0.0652	0.47	0.21; 1.05	0.0652	See appendix 9.6	Paller 2020 table III
	Placebo	120	14.2 (7.9; 20.4)								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup> SCORAD-50 was not reported, thus % change from baseline is included instead

<sup>2</sup> Serious adverse drug reactions (i.e. related SAEs) were not reported, thus SAEs are included instead

<sup>3</sup> Reported as AE with preferred term "dermatitis atopic". According to the protocol, AEs included any worsening (i.e., any clinically significant change in frequency and/or intensity) of a pre-existing condition that was temporally associated with the use of the study drug

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; ANCOVA, analysis of covariance; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; EPAR, European Public Assessment Report; FAS, full analysis set; ITT, intention-to-treat; LS, least square; MI, multiple imputation; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; RR, relative risk; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis

**Table 15 Results of the CAFÉ study with dupilumab**

<b>Trial name:</b>		Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE)											
<b>NCT number:</b>		NCT02755649											
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References		
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value				
Proportion with EASI-75 at week 16	Dupilumab	107	62.6 (53.4; 71.8)	32.99	20.41; 45.57	<0.001	2.11	1.53; 2.93	<0.0001	Cochran–Mantel–Haenszel test adjusted by randomisation strata (disease severity and prior CsA use). Patients were specified as being ‘non-responders’ at rescue medication initiation. Appendix 9.6.	De Bruin-Weller 2018, table 2		
	Placebo	108	29.6 (21.0; 38.2)										
EASI, LS mean % change from baseline at week 16	Dupilumab	107	-79.8 (-84.88;-74.72)	-33.2	-40.6;-25.8	<0.001	-	-	-			MI with ANCOVA; data after rescue medication usage was set to missing and imputed by multiple imputation. Appendix 9.6.	De Bruin-Weller 2018, table 2
	Placebo	108	-46.6 (-52.01;-41.19)										
Proportion with EASI-75 at week 16 in subgroup with prior CsA exposure	Dupilumab	69	58.0 (46.3; 69.6)	31.58	16.11; 47.05	0.0002	2.20	1.42; 3.39	0.0002			See appendix 9.6	De Bruin-Weller 2018, table 2
	Placebo	72	26.4 (16.2; 36.6)										
Proportion with SCORAD-50 at week 16	Dupilumab	107	66.4 (57.4; 75.3)	40.43	28.24; 52.61	<0.001	2.56	1.81; 3.62	<0.0001			As for EASI-75 and appendix 9.6	De Bruin-Weller 2018, table 2
	Placebo	108	25.9 (17.7; 34.2)										
SCORAD, LS mean % change from baseline at week 16	Dupilumab	107	-62.4 (-67.26;-57.54)	-32.9	-39.9;-25.9	<0.001	-	-	-			As for EASI	De Bruin-Weller 2018, table 2
	Placebo	108	-29.5 (-34.50;-24.50)										
POEM, proportion with ≥4 points improvement at week 16 <sup>1</sup>	Dupilumab	106 <sup>2</sup>	84.0 (77.0; 90.9)	41.91	30.23; 53.58	<0.001	2.00	1.57; 2.53	<0.0001	As for EASI-75 and appendix 9.6.	De Bruin-Weller 2018, table 2		
	Placebo	107 <sup>2</sup>	42.1 (32.7; 51.4)										
POEM, LS mean change from baseline at week 16	Dupilumab	107	-11.9 (-13.08;-10.72)	-7.6	-9.3;-5.9	<0.001	-	-	-	As for EASI	De Bruin-Weller 2018, table 2		
	Placebo	108	-4.3 (-5.52;-3.08)										
SAE, proportion at week 16 <sup>3</sup>	Dupilumab	107	1.9 (0.0; 4.4)	0.02	-3.60; 3.63	1.0000	1.01	0.14; 7.04	1.0000	See appendix 9.6.	De Bruin-Weller 2018, table 4		
	Placebo	108	1.9 (0.0; 4.4)										

Trial name:		Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE)									
NCT number:		NCT02755649									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
DLQI, LS mean change from baseline at week 16	Dupilumab	107	-9.5 (-10.4; -8.6)	-5.0	-6.3; -3.7	<0.001	-	-	-	As for EASI	De Bruin-Weller 2018, table 2
	Placebo	108	-4.5 (-5.5; -3.5)								
Pruritus (NRS), proportion with ≥4-point improvement at week 16 <sup>4</sup>	Dupilumab	94 <sup>5</sup>	45.7 (35.7; 55.8)	31.46	19.08; 43.83	<0.001	3.20	1.85; 5.55	<0.0001	As for EASI-75 and appendix 9.6.	De Bruin-Weller 2018, table 2
	Placebo	91 <sup>5</sup>	14.3 (7.1; 21.5)								
Pruritus (NRS), LS mean % change from baseline at week 16	Dupilumab	107	-53.9 (-60.05; -47.75)	-28.5	-37.6; -19.4	<0.001	-	-	-	As for EASI	De Bruin-Weller 2018, table 2
	Placebo	108	-25.4 (-32.04; -18.76)								
AD exacerbations, proportion at week 16 <sup>6</sup>	Dupilumab	107	7.5 (2.5; 12.5)	-7.34	-15.69; 1.01	0.1283	0.50	0.23; 1.13	0.1283	See appendix 9.6.	De Bruin-Weller 2018, table 4
	Placebo	108	14.8 (8.1; 21.5)								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup>Proportion with ≥3 point improvement was not reported, thus the proportion with ≥4 point improvement is included instead.

<sup>2</sup>N=patients with POEM score of ≥4 at baseline.

<sup>3</sup>Zero serious adverse drug reactions (i.e. related SAEs) were reported during the study.

<sup>4</sup>Proportion with ≥3 point improvement in pruritus NRS was not reported, thus the proportion with ≥4 points improvement is included instead.

<sup>5</sup>N=patients with pruritus NRS score of ≥4 at baseline.

<sup>6</sup>Reported as AE with preferred term "dermatitis atopic". According to the protocol, AEs included any worsening (i.e., any clinically significant change in frequency and/or intensity) of a pre-existing condition that was temporally associated with the use of the study drug.

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; LS, least square; MI, multiple imputation; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; RR, relative risk; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis

**Table 16 Results of the CHRONOS study with dupilumab**

<b>Trial name:</b>		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																	
<b>NCT number:</b>		NCT02260986																	
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References								
<b>Outcome</b>	<b>Study arm</b>	<b>N</b>	<b>Result (CI)</b>	<b>Difference</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>										
Proportion with EASI-75 at week 16	Dupilumab	106	68.9 (60.1; 77.7)	46.0	35.7; 55.7	<0.0001	2.97	2.34; 3.77	<0.0001	Cochran–Mantel–Haenszel test adjusted by randomisation strata (disease severity and region). Patients were specified as being ‘non-responders’ at rescue medication initiation or study withdrawal. Appendix 9.6.	Blauvelt 2017, table 2/EPAR table 6								
	Placebo	315	23.2 (18.5; 27.8)																
EASI, LS mean % change from baseline at week 16	Dupilumab	106	-80.5 (-92.93;-68.07)	-32.1	-46.6;-17.6	<0.0001	-	-	-			MI method with ANCOVA. Data collected after rescue medication use were set as missing; subsequent missing data were imputed by MI with treatment, randomisation strata (disease severity and region), and the corresponding baseline value included in the model. Appendix 9.6.	EPAR table 6						
	Placebo	315	-48.4 (-55.89;-40.91)																
Proportion with EASI-75 at week 52 in subgroup with prior CsA exposure	Dupilumab	21	52.4 (31.0; 73.7)	33.74	10.18; 57.30	<0.001	2.81	1.44; 5.50	0.0048					See appendix 9.6.	EPAR p42				
	Placebo	59	18.6 (8.7; 28.6)																
SCORAD, LS mean % change from baseline at week 16 <sup>1</sup>	Dupilumab	106	-63.9 (-68.8; -59.0)	-27.7	-33.6; -21.8	<0.0001	-	-	-							As for EASI	Blauvelt 2017, table S5b (MI)		
	Placebo	315	-36.2 (-39.5; -32.9)																
POEM, proportion with ≥4 points improvement at week 16 <sup>2</sup>	Dupilumab	106 <sup>3</sup>	77.4 (69.4; 85.3)	41	30.9; 50.1	<0.0001	2.10	1.76; 2.51	<0.0001									As for EASI-75 and appendix 9.6.	EPAR table 10
	Placebo	312 <sup>3</sup>	36.9 (31.5; 42.2)																

Trial name:		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									
NCT number:		NCT02260986									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
POEM, LS mean change from baseline at week 16	Dupilumab	106	-12.7 (-13.95;-11.45)	-7.4	-8.9;-5.9	<0.0001	-	-	-	As for EASI	EPAR table 10
	Placebo	315	-5.3 (-6.10;-4.50)								
DLQI, LS mean change from baseline at week 16	Dupilumab	106	-10.0 (-11.0; -9.0)	-4.2	-5.4; -3.0	<0.0001	-	-	-	As for EASI	Blauvelt 2017, table S5 (MI)
	Placebo	315	-5.8 (-6.5; -5.1)								
Pruritus (NRS), proportion with ≥3 point improvement at week 16	Dupilumab	105 <sup>4</sup>	65.7 (56.6; 74.8)	37.9	27.6; 48.3	<0.0001	2.37	1.88; 2.97	<0.0001	As for EASI-75 and appendix 9.6.	Blauvelt 2017, table 2/EPAR p39
	Placebo	306 <sup>4</sup>	27.8 (22.8; 32.8)								
Pruritus (NRS), proportion with ≥4-point improvement at week 16	Dupilumab	102	58.8 (49.3;68.4)	39.09	28.53;49.65	<0.0001	2.98	2.25; 3.95	<0.0001	As for EASI-75 and appendix 9.6.	Blauvelt 2017, table 2/EPAR table 6
	Placebo	299	19.7 (15.2;24.2)								
Pruritus (NRS), LS mean % change from baseline at week 16	Dupilumab	106	-56.6 (64.34;-48.86)	-26.3	-35.3;17.3	<0.0001	-	-	-	As for EASI	Blauvelt 2017, table S5, EPAR table 6
	Placebo	315	-30.3 (-34.93;-25.67)								
Pruritus (NRS), proportion with ≥3 point improvement at week 52 in subgroup with prior CsA exposure	Dupilumab	21	42.9 (21.7; 64.0)	29.06	6.11; 52.01	<0.05	3.11	1.38; 6.99	0.0110	See appendix 9.6.	EPAR p42
	Placebo	58	13.8 (4.9; 22.7)								
AD exacerbations, proportion at week 52 <sup>5</sup>	Dupilumab	89 <sup>1</sup>	16.9 (9.1; 24.6) <sup>6</sup>	-32.4	-42.2;-22.6	<0.0001	0.34	0.21; 0.55	<0.0001	See appendix 9.6.	Blauvelt 2017, table 2
	Placebo	264 <sup>1</sup>	49.2 (43.2; 55.3) <sup>6</sup>								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6. Where the source given is the EPAR, this is because the data in the manuscript were calculated using a different statistical method (LOCF) and the data presented use multiple imputation methods.

<sup>1</sup>N=patients who would have completed the 52-week treatment period at the time of data cut off.

<sup>2</sup>Proportion with ≥3 point improvement in POEM was not reported, thus the proportion with ≥4 point improvement is included instead.

<sup>3</sup>N=patients with POEM score of ≥4 at baseline.

<sup>4</sup>N=patients with pruritus NRS score of ≥3 at baseline.

<sup>5</sup>AD exacerbations was included as a secondary endpoint and defined as worsening of AD that required re-institution, escalation, or intensification of AD treatment.

<sup>6</sup>All numbers for AD exacerbations included here are calculated by the applicant based on n/N reported in the publication, since the proportion with AD exacerbations reported in table 2 in the publication was calculated

based on a different N than shown in the header row in the table.

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; EPAR, European Public Assessment Report; LS, least square; MI, multiple imputation; LOCF, last observation carried forward; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; RR, relative risk; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis



**Table 17 Results of Berth-Jones et al 2002 with AZA**

Trial name:		Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial									
NCT number:		Not available									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Disease severity (SASSAD), mean baseline score	AZA	18 <sup>1</sup>	44.94 (37.7; 52.1)	7.97	-1.7; 17.7	0.1078	-	-	-	See appendix 9.6.	Berth-Jones 2002, figure 1
	Placebo	17 <sup>1</sup>	36.97 (30.4; 43.5)								
Disease severity (SASSAD), mean score at week 12	AZA	18 <sup>1</sup>	34.96 (28.2; 41.8)	-0.14	-10.4; 10.2	0.9788	-	-	-	See appendix 9.6.	Berth-Jones 2002, figure 1
	Placebo	17 <sup>1</sup>	35.1 (27.4; 42.8)								
Disease severity (SASSAD), change from baseline at week 12	AZA	26 <sup>2</sup>	10.2	9.2	NR	<0.01	-	-	-	The mean changes from baseline to end of treatment on AZA and placebo were analysed on 26 assessable pairs using a paired t test.	Berth-Jones 2002, figure 1
	Placebo	26 <sup>2</sup>	1.0								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup> Only data for the first 12-week period of the crossover study used since the figure suggests there was a carryover effect

<sup>2</sup> Analysis using both periods of the crossover

-, not applicable; AZA, azathioprine; CI, confidence interval; NR, not reported; RR, relative risk; SASSAD, Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis

**Table 18 Results of Meggitt et al 2006 with AZA**

Trial name:		Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of azathioprine in moderate to severe atopic eczema									
NCT number:		ISRCTN58943280									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Disease severity (SASSAD), mean change from baseline at week 12	AZA	41	-12 <sup>1</sup>	-5.4	-9.3; -1.4	0.0074	-	-	-	For every participant, linear regression slopes were fitted to disease activity measured during 12 weeks' treatment, and the weighted average regression slopes for AZA and placebo groups analysed with the Matthews method. The overall change from baseline in pruritus over 12 weeks was analysed, and missing results were imputed with LOCF. The baseline variables TPMT range, referring centre, BSA >50% vs ≤50%, and severe skin infection needing oral antibiotics in the month prior to the study were used as covariates in the analysis models, where possible.	Meggitt 2006, table 2
	Placebo	20	-6.6 <sup>1</sup>								
DLQI, mean change from baseline at week 12	AZA	41	-5.9 <sup>1</sup>	-3.5	-6.7; -0.3	0.0321	-	-	-		Meggitt 2006, table 2
	Placebo	20	-2.4 <sup>1</sup>								
Pruritus (VAS), mean change from baseline at week 12	AZA	35	-2.4 <sup>1</sup>	-1.4	-2.7; -0.1	0.0348	-	-	-		
	Placebo	18	-1 <sup>1</sup>								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup>No measures of variability reported

-, not applicable; AZA, azathioprine; CI, confidence interval; DLQI, Dermatology Life Quality Index; RR, relative risk; SASSAD, Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis; VAS, visual analogue scale

**Table 19 Results of Schram et al 2011 with MTX versus AZA**

<b>Trial name:</b>		A 12-week single blind randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of methotrexate (MTX) versus azathioprine (AZA) treatment in adult patients with chronic severe atopic dermatitis (AD) followed by a 5 year follow up study									
<b>NCT number:</b>		Dutch trial register NL1806 (NTR1916)									
				<b>Estimated absolute difference in effect</b>			<b>Estimated relative difference in effect</b>			<b>Description of methods used for estimation</b>	<b>References</b>
<b>Outcome</b>	<b>Study arm</b>	<b>N</b>	<b>Result (CI)</b>	<b>Difference</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>		
EASI score, mean change from baseline at week 12	MTX	20	-17.4 (-22.8; -12.0)	-0.2	-8.2; 7.8	0.95	-	-	-	Analysed with t-test for independent groups. If a patient missed a visit, the score from the previous visit was used for the analysis.	Schram 2011, table 2 and p355
	AZA	22	-17.2 (-23.1; -11.3)								
Proportion with SCORAD-50 at week 12	MTX	20	40.0 (18.5; 61.5)	5.45	-24.44; 35.35	0.76	1.14	0.56;2.30	0.7638	Fisher's exact test.	Schram 2011, table 2 and p355
	AZA	22	45.5 (24.6; 66.3)								
POEM score, mean change from baseline at week 12	MTX	20	-6.9 (-12.5; -1.3)	1.0	-5.5; 7.5	0.65	-	-	-	As for EASI score.	Schram 2011, table 2 and p355
	AZA	22	-7.9 (-11.1; -4.7)								
SAE, proportion at week 12	MTX	20	0 (0.0; 15.0)	-0.38	-12.20; 11.44	1.0000	0.92	0.06; 13.79	1.0000	See appendix 9.6.	Schram 2011, p356
	AZA	22	0 (0.0; 13.6)								
Quality of life (Skindex-17) score, mean change from baseline at week 12	MTX	20	-12.9 (-18.2; -7.6)	-2.6	-10.2; 5.0	0.46	-	-	-	As for EASI score.	Schram 2011, table 2 and p355
	AZA	22	-10.3 (-15.7; -4.9)								
Pruritus (VAS), mean change from baseline at week 12	MTX	20	-2.5 (-3.5; -1.5)	0.1	-1.2; 1.4	0.78	-	-	-	As for EASI score.	Schram 2011, p355
	AZA	22	-2.6 (-3.5; -1.7)								
AD exacerbations, proportion at week 12 <sup>1</sup>	MTX	20	15 (0.0; 30.6)	-5.91	-25.64; 13.82	0.6560	0.61	0.11;3.26	0.6560	See appendix 9.6.	Schram 2011, p356
	AZA	22	9.1 (0.0; 21.1)								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup>AD exacerbations reported as AE

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; AZA, azathioprine; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; MTX, methotrexate; NE, not estimable; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; RR, relative risk; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; VAS, visual analogue scale

**Table 20 Results of Goujon et al 2018 with MTX versus CsA**

Trial name:		Multicenter randomised study of methotrexate efficacy versus cyclosporine in moderate to severe atopic dermatitis patients									
NCT number:		NCT00809172									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
EASI score, baseline	MTX	50	18.6 (15.8; 21.4)	-0.7	-5.1; 3.7	0.7543	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	47	19.3 (15.9; 22.7)								
EASI score, at week 8 <sup>1</sup>	MTX	49	12.9 (10.2; 15.6)	4.8	1.1; 8.5	0.0101	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	41	8.1 (5.6; 10.6)								
EASI score, at week 16	MTX	27	6.3 (4.6; 8.0)	0.2	-2.7; 3.1	0.8923	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	34	6.1 (3.8; 8.4)								
EASI score, at week 24	MTX	23	5.0 (3.5; 6.5)	-0.4	-2.7; 1.9	0.7325	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	31	5.4 (3.6; 7.2)								
Proportion with SCORAD-50 at week 8 <sup>1</sup>	MTX	50	8.0 (0.5; 15.5)	-34	-48; -20 <sup>2</sup>	0.0002	5.23	1.92; 14.28	0.0002	A logistic regression model was used to estimate the difference in proportions between the 2 treatment arms taking into account the centre and considering the stratification variables as adjustment variables. The centre was introduced either as a random effect or as a fixed effect after merging the small centres and the other variables (severity strata or baseline SCORAD index) as fixed effects. Appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	43	41.9 (27.1; 56.6)								
Proportion with SCORAD-50 at week 16	MTX	28	42.9 (24.5; 61.2)	-19	-39; 2 <sup>2</sup>	0.2012	1.44	0.87; 2.38	0.2012		Goujon 2018, table 2
	CsA	34	61.8 (45.4; 78.1)								
Proportion with SCORAD-50 at week 24	MTX	23	39.1 (19.2; 59.1)	-32	-53; -10 <sup>2</sup>	0.0271	1.81	1.04; 3.17	0.0271		
	CsA	31	71.0 (55.0; 86.9)								
SAE, proportion at week 24	MTX	50	0 (0.0; 6.0)	2.16	-4.52; 8.84	0.6101	2.12	0.20; 22.67	0.6101	See appendix 9.6.	Goujon 2018, p566
	CsA	47	2.1 (0.0; 6.3)								

Trial name:		Multicenter randomised study of methotrexate efficacy versus cyclosporine in moderate to severe atopic dermatitis patients									
NCT number:		NCT00809172									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
DLQI score, baseline	MTX	50	12.3 (10.6; 14.0)	-0.9	-3.7; 1.9	0.5235	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	47	13.2 (11.1; 15.3)								
DLQI score, at week 8 <sup>1</sup>	MTX	50	10.8 (8.6; 13.0)	4.3	1.4; 7.2	0.0033	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	43	6.5 (4.6; 8.4)								
DLQI score, at week 16	MTX	28	5.1 (3.8; 6.4)	0.8	-1.4; 3.0	0.4821	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	34	4.3 (2.5; 6.1)								
DLQI score, change from baseline at week 16	MTX	28	-7.2	-1.7	NE	NE	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	34	-8.9								
DLQI score, at week 24	MTX	23	5.0 (3.1; 6.9)	1.7	-0.7; 4.1	0.1713	-	-	-	See appendix 9.6.	Goujon 2018, table 2
	CsA	31	3.3 (1.8; 4.8)								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup>Results at week 8 included since the dose was increased after week 8

<sup>2</sup>90% CI published

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; CI, confidence interval; CsA, cyclosporine A; EASI, Eczema Area and Severity Index; MTX, methotrexate; NE, not estimable; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; RR, relative risk; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; VAS, visual analogue scale

**Table 21 Results of Sowden et al 1991 with CsA**

Trial name:		Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis									
NCT number:		Not available									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Disease activity, mean baseline score	CsA	17	40.02 (33.8; 46.2)	-6.7	-15.8; 2.4	0.1495	-	-	-	See appendix 9.6	Sowden 1991, figure 2
	Placebo	16	46.72 (40.0; 53.4)								
Disease activity, mean score at week 8	CsA	33	16.5 <sup>1</sup>	-23.9	-29.5; -18.3	<0.001	-	-	-	Comparisons between groups were made by analysis of variance. 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, treatments, and the participating centre were separated. If the participating centre interaction was not significant it was excluded from the model. For patients who withdrew before the end of treatment, the last response on treatment was carried forward to the end of the treatment period for the purposes of the analysis.	Sowden 1991, figure 2
	Placebo	33	40.4 <sup>1</sup>								
Quality of life (EDI), mean baseline score	CsA	17 <sup>2</sup>	33.2 (24.0; 42.4)	-3.5	-15.6; 8.6	0.5706	-	-	-	See appendix 9.6	Salek 1993, table 2
	Placebo	16 <sup>2</sup>	36.7 (28.9; 44.5)								
Quality of life (EDI), mean score at week 8	CsA	17 <sup>2</sup>	16.1 (5.7; 26.5)	-13.0	-27.0; 1.0	0.0691	-	-	-	See appendix 9.6	Salek 1993, table 2
	Placebo	16 <sup>2</sup>	29.1 (19.7; 38.5)								

Trial name:		Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis									
NCT number:		Not available									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Pruritus (VAS), mean baseline score	CsA	17	51.1 <sup>3</sup>	-5.5	NE	NE	-	-	-	See appendix 9.6	Sowden 1991, table 1
	Placebo	16	56.6 <sup>3</sup>								
Pruritus (VAS), mean score at week 8	CsA	33	16.6 <sup>1</sup>	-34.6	-46.0; -23.2	<0.001	-	-	-	As for disease activity score	Sowden 1991, table 1
	Placebo	33	51.2 <sup>1</sup>								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup>No measures of variability reported

<sup>2</sup>Only data for the first 8-week period of the crossover study used since carry-over effect evident from figures 2 in Salek 1993 [3] (no washout between treatment periods)

<sup>3</sup>Baseline data only reported for the 2 different treatment-sequence groups separately

-, not applicable; CI, confidence interval; CsA, cyclosporine A; EDI, eczema disability index; NE, not estimable; RR, relative risk; VAS, visual analogue scale

**Table 22 Results of Van Joost et al 1994 with CsA**

Trial name:		Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study									
NCT number:		Not available									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Disease severity (TBSA), mean baseline score	CsA	23	57 (48.4; 65.6)	3	-9.4; 15.4	0.6362	-	-	-	See appendix 9.6	van Joost 1993, table 1
	Placebo	23	54 (45.0; 63.0)								
Disease severity (TBSA), mean score at week 6	CsA	23	25 (16.0; 34.0)	-23	-34.1; -11.9	0.0002	-	-	-	The 2 treatment groups were compared using the Wilcoxon rank-sum test. For patients where treatment was stopped after week 3, the results were carried forward to week 6. Appendix 9.6.	van Joost 1993, table 1
	Placebo	23	48 (41.5; 54.5)								
Pruritus (Likert scale <sup>1</sup> ), mean baseline score	CsA	23	2.7 <sup>2</sup>	0.1	NE	NE	-	-	-	See appendix 9.6.	van Joost 1993, p638
	Placebo	23	2.6 <sup>2</sup>								
Pruritus (Likert scale <sup>1</sup> ), mean score at week 6	CsA	23	1.1 <sup>2</sup>	-1.0	NE	0.01	-	-	-	As for disease severity. Appendix 9.6.	van Joost 1993, p638
	Placebo	23	2.1 <sup>2</sup>								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup>Pruritus scored on a Likert scale (0=none to 4=severe)

<sup>2</sup>No measures of variability reported

-, not applicable; CI, confidence interval; CsA, cyclosporine A; NE, not estimable; RR, relative risk; TBSA, 6-area Total Body Severity Assessment



**Table 23 Results of Munro et al 1994 with CsA**

Trial name:		Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema									
NCT number:		Not available									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Pruritus (VAS), mean baseline score	CsA	12	5.54 (4.1; 7.0)	-0.28	-2.1; 1.6	0.7651	-	-	-	See appendix 9.6	Munro 1994, figure 1
	Placebo	12	5.82 (4.6; 7.0)								
Pruritus (VAS), mean score at week 8	CsA	19	1.8 <sup>1</sup>	-2.8	-3.8; -1.8	<0.0001	-	-	-	Treatments were compared by a non-parametric within-patient method for a 2 period crossover study, including patients who completed part or all of both treatment periods. 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.	Munro 1994, table 1
	Placebo	19	4.4 <sup>1</sup>								

Numbers not shaded are extracted from the publication(s). Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 9.6

<sup>1</sup>No measures of variability reported

-, not applicable; CI, confidence interval; CsA, cyclosporine A; RR, relative risk; VAS, visual analogue scale

## 9.5 Results per PICO (clinical question)

**Table 24** Results referring to the added clinical value of dupilumab versus azathioprine

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value	
DLQI, mean change from baseline	CAFÉ (16-wk study) Meggitt study (12-wk study)	-1.5	-5.0; 2.0	0.396	-	-	-	See appendix 9.6.

-, not applicable; CI, confidence interval; RR, relative risk

## 9.6 Statistical considerations

The statistical principles used for this project followed specifications in the protocol [1].

The endpoints requested by the protocol were of two types:

- binary (fractions), typically of responder type
- continuous outcomes

The four active treatments involved (dupilumab, AZA, MTX, CsA) were in every case reported by two armed studies, some having placebo as one arm. All dupilumab studies, except Cork (2020) [7] were placebo controlled. Direct comparisons were thus only possible for dupilumab versus placebo.

For all studies, some simple pre-processing imputation was done on published data in cases where no doubt existed as to the relevant procedure: missing 95% confidence intervals (CI) were derived from reported standard deviations and the number of patients, and missing proportions (and 95% CI) were derived from the number of events and patients.

For fractions, relative risks and 95% confidence intervals were derived, except when there was no comparator provided as in Cork (2020) [7].

For the within-study analyses of fractions, risk differences and 95% confidence intervals were determined using Wald intervals. The above approach was used because the general principle of finding the absolute difference as  $(RR - 1) * P_0$  where RR is the risk/effect ratio and  $P_0$  is the normal comparator level in Danish setting for the given endpoint, could not be used in the present setup.

For the comparisons of dupilumab versus either of the active arms, in selected patient subgroups and timeframes, the approach could only be indirect, if at all.

The indirect comparison of the DLQI outcome at 16 weeks for dupilumab vs AZA was performed using Bucher's method. In both studies (CAFÉ [5] and Meggitt et al. [9]) the placebo arm was the link between the active treatments.

Omkostning pr. patient- og  
budgetkonsekvensanalyse  
for dupilumab (Dupixent®)  
til behandling af svær  
atopisk dermatitis hos 6-11-  
årige

---

Ansøgning til Medicinrådet

Sanofi

Julie Sparre Wrigt-Mill

Julie.Mill@sanofi.com

+45 3074 8900

# Indholdsfortegnelse

1	BAGGRUND	3
1.1	Beskrivelse af patientpopulation	6
1.2	Kliniske spørgsmål	6
2	METODE: OMKOSTNING PR. PATIENT-ANALYSE	8
2.1	Beskrivelse af dupilumab og dets anvendelsesområde	8
2.2	Komparatorer	9
2.3	Perspektiv og konsekvenser for forskellige aktører	10
2.4	Tidshorizont	10
2.5	Diskontering	11
2.6	Modelbeskrivelse	11
2.7	Medicinomkostninger	12
2.8	Hospitalsomkostninger	13
2.9	Tværasektorielle omkostninger	16
2.10	Patientomkostninger	17
2.11	Metode: følsomhedsanalyser	18
2.12	Oversigt	20
3	RESULTATER: OMKOSTNING PR. PATIENT-ANALYSE	21
3.1	Omkostninger pr. patient: dupilumab sammenlignet med placebo	21
3.2	Omkostninger pr. patient: dupilumab sammenlignet med methotrexat	23
4	METODE: BUDGETKONSEKVENSANALYSE	26
4.1	Modellens populationsberegninger	26
5	RESULTATER: BUDGETKONSEKVENSANALYSE	27
5.1	Budgetkonsekvens: dupilumab sammenlignet med placebo	27
5.2	Budgetkonsekvens: dupilumab sammenlignet med methotrexat	28
6	FØLSOMHEDSANALYSER	30
7	DISKUSSION	31
8	REFERENCER	32

# 1 Baggrund

Atopisk dermatitis (AD) er en kronisk, tilbagevendende inflammatorisk hudsygdom. AD er blandt de hyppigste hudsygdomme i Danmark og er primært karakteriseret ved intens kløe og udslæt (1). Derudover er sygdommen kendetegnet ved perioder med akut opblussen (flares), hvor der vil være behov for hurtigt indsættende behandling. Alvorligheden af sygdommen kan rangere fra mild til svær sygdom, og den kan også variere afhængig af sygdomsstadie (akut, subakut eller kronisk). De fleste patienter har mild til moderat AD (2).

AD's patofysiologi er kompleks og involverer både genetiske og miljømæssige faktorer, samt et dysreguleret immunsystem, hvor forandringer i både det medfødte og erhvervede immunforsvar har en indvirkning. For det dysregulerede immunsystem spiller aktivering af 'the T helper type 2 cell axis' en afgørende rolle for udvikling og vedligeholdelse af AD (3). De 2 interleukiner IL-4 og IL-13 er kritiske i forhold til type 2-inflammationen i såvel AD, som i en række relaterede sygdomme, herunder astma (4).

Sygdommens lokalisering på kroppen er typisk afhængig af alder. Hos små børn er sygdommen ofte udtalt i hårbund, ansigt og på strækkesiderne. Hos større børn og voksne er sygdommen typisk mere udtalt omkring led og bøjefurer. Erytem, papler, hudløshed og serøs udsivning er karakteristiske træk ved akutte læsioner, mens udvikling af tyk og læderagtig hud er karakteristisk for kronisk sygdom (5).

AD ledsages i mange tilfælde af en eller flere atopiske komorbiditeter, fx astma, allergisk rhinitis og/eller fødevareallergi (2,6,7). Svær AD kan være invaliderende for børn pga. uregerlig, svær kløe og hudlæsioner, som kan føre til bl.a. søvntab, reduceret aktivitetsniveau og en negativ påvirkning på skolepræstationer (7,8). AD blandt børn er associeret med psykiske lidelser, herunder depression, angst, ADHD og generelt forringet livskvalitet (8-10).

Blandt børn i alderen 5-15 år er der rapporteret højere grad af forringet livskvalitet sammenlignet med samme aldersgruppe med andre hudsygdomme (fx urticaria eller psoriasis) og andre kroniske børnesygdomme (fx epilepsi og diabetes) (11,12). Blandt unge patienter er det desuden påvist, at sygdommen grundet dens kosmetiske betydning kan medføre flovhed, frustration, tristhed og stigmatisering, som begrænser patienternes sociale aktiviteter og uddannelse (13).

Patientens forældre bliver ofte påvirket i væsentlig grad som følge af AD. Forældre kan opleve søvnproblemer, psykologisk pres og sociale udfordringer (8,14,15). AD kan ud over de sundhedsmæssige konsekvenser påføre familierne en økonomisk byrde i form af øgede udgifter til medicin, udstyr til hjemmet og fravær fra arbejde (16-18).

## Prævalens og incidens

AD er en af de hyppigst forekommende hudsygdomme, og i de fleste tilfælde debuterer AD før 5-årsalderen (19), hvorimod AD sjældent debuterer hos voksne (2,16). Det anslås, at sygdommen hos omkring 60% debuterer inden for de første 1-1,5 leveår, og at færre end 10% oplever

sygdomsdebut efter det 5. leveår. Selv om debut i voksenalderen er sjældent, anslås det dog, at 40-60% af patienter med sygdomsdebut i børnealderen vil opleve recidiverende eksem ind i voksenårene eller har en mere persisterende kronisk sygdom, som vil strække sig ind i voksenalderen (2).

Gennem de seneste mange år har Norden som de fleste andre vesteuropæiske lande oplevet en støt stigende incidens af AD (20). I Danmark har der været rapporteret en stigning i prævalensen fra 17% til 27% blandt børn og unge i hovedstadsområdet fra 1986 til 2001 (21). Et studie fra 1990 viser en prævalens på 7% hos danske skolebørn (22), mens der i et studie er fundet en aldersjusteret kumulativ incidens, som stabiliserer sig omkring 20% fra 1993 til 1998 (23). Den 1-årige prævalens for AD blandt voksne (30-89 år) er blevet rapporteret til 14% (24). Det samlede antal børn og voksne med behandlingsrefraktær AD, som har utilstrækkelig effekt af topikal behandling, ultraviolet behandling og 2 systemiske behandlinger i Danmark, er estimeret til 2.700 patienter (25). Antallet af børn diagnosticeret på sygehus i alderen 6-11 år fra 1997 til 2007 er estimeret til at være omtrent 125 pr. år (19). Medicinrådet estimerer, at andelen af børn (6-11 år) med svær AD, som er kandidater til dupilumab, anslås at være 30-50. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter pr. år, der vil være kandidater til dupilumab (26).

#### Nuværende behandling

Fugtighedscremer med højt fedtindhold anbefales altid som en del af behandlingen af AD. Dog viser denne behandlingsform sig sjældent tilstrækkelig for patienter med moderat til svær AD. Topikale glukokortoider (TCS) er førstevalg til behandling af AD med disse sværhedsgrader. Behandling af flares med TCS varer under normale omstændigheder fra en til 4 uger, hvorefter dosis skal nedjusteres (1,2). For patienter med svær AD kan det dog kræve daglig anvendelse over en længere periode, hvilket kan medføre bivirkninger (27). De topikale calcineurin inhibitorer (TCI) tacrolimus og pimecrolimus er indiceret til brug hos børn og er generelt vurderet som sikre og effektive behandlinger som andenlinjebehandling (2). Dog er anvendelsen af topikale behandlinger tidskrævende og med rapportering om lav adhærens (28-30).

Hos patienter med moderat til svær AD, hvor sygdommen ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med topikale behandlinger, er intensiveret topikal behandling, ultraviolet (UV) behandling og/eller systemisk behandling næste mulighed (2). UV-behandling er tidskrævende, skaber udfordringer for børns dagligdag og indebærer en risiko for hudkræft (31). Der er på nuværende tidspunkt ikke godkendt nogen systemisk behandling af moderat til svær AD for patienter i aldersgruppen 6-11 år. Dog har systemisk behandling i form af methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin været anvendt off-label som standardbehandling gennem en længere årrække. Ciclosporin er godkendt til behandling af svær AD, men anbefales ikke til personer under 16 år (32). Brugen af systemiske kortikosteroider er i dansk kontekst forbeholdt brug på kort sigt (2). Azathioprin, methotrexat og mycophenolatmofetil er systemiske behandlinger, som bliver anvendt off-label mod behandlingsrefraktær AD for både voksne og børn (2). Brugen af azathioprin, methotrexat og mycophenolatmofetil er imidlertid associeret med potentielle toksiske og livstruende bivirkninger (33-35).

Systemisk behandling bruges sjældent til børn med AD, hvilket kan skyldes bivirkningsprofilen på de eksisterende systemiske behandlingsmuligheder. Et studie af 1.354 danske børn med hospitalsdiagnosticeret AD indikerer, at 92% af patienterne i alderen 6-11 år primært bliver behandlet med TCS. I samme population blev kun 2,9% af patienterne behandlet med systemiske immundæmpende præparater (19). Såvel patienter og pårørende som behandlere kan opleve de nuværende behandlingsmuligheder som utilstrækkelige. Det har medført et hidtil 'unmet need' for et effektivt og sikkert langtidsvirkende behandlingstilbud til patienter med svær AD i aldersgruppen 6-11 år.

## Dupilumab

Dupilumab modtog d. 25. november 2020 Europa-Kommissionens beslutning (EC decision) om indikationsudvidelsen til behandling af svær AD hos børn i alderen 6-11 år, som er kandidater til systemisk behandling, fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA).

Ud over denne indikation har dupilumab følgende indikationer (36):

- Behandling af moderat til svær AD hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling (EC decision 27-Sep-2017).
- Tillæg til vedligeholdelsesbehandling til voksne og unge fra 12 år og derover med svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved forhøjet eosinofiltal i blodet og/eller forhøjet FeNO, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med høj dosis. Inhalationskortikosteroid plus et andet lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling (EC decision 6-May-2019).
- Tillægsbehandling med intranasal kortikosteroid til behandling af svær CRSwNP hos voksne, for hvem behandling med systemisk kortikosteroid og/eller operation ikke yder tilstrækkelig sygdomskontrol (EC decision 24-Oct-2019).

Denne rapport præsenterer en omkostning pr. patient-analyse forbundet med brugen af dupilumab og en budgetkonsekvensanalyse ved en udvidelse af indikationen for dupilumab som standardbehandling for patienter med moderat til svær AD i aldersgruppen 6-11 år.

### Fakta

Patienter, som lider af enten allergisk astma eller svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili ud over svær AD, har indtil nu modtaget separat behandling for de 2 sygdomme. I fremtiden vil disse patienter kunne behandles med Dupixent® (dupilumab) alene (det forventes, at dupilumab også vil få en indikation til behandling af astma hos børn), hvilket medfører, at man fremover vil kunne spare astmabehandling med hhv. Xolair® for patienter med komorbid allergisk astma og behandling med Nucala® for patienter, som lider af svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili.

Godkendelse af dupilumab som mulig standardbehandling til patienter (6-11 år) med svær AD vil derfor medføre en indirekte besparelse på 47.833 kr. det første år for patienter med komorbid svær astma med type 2-inflammation karakteriseret ved eosinofili og 43.666 kr. det første år for patienter med komorbid allergisk astma.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Beregningerne i faktaarket ovenfor er baseret på apotekets indkøbspris på hhv. Nucala® og Xolair® d. 4. februar 2021. For begge behandlingstyper har vi antaget, at en patient i alderen 6-11 år med kropsvægt på 30,5 kg behandles hver 4. uge med hhv. 225 mg Xolair® (under antagelse om 200-300 IgE) og 40 mg Nucala®.



## 1.1 Beskrivelse af patientpopulation

Den metode, som fagudvalget anerkender til at definere sværhedsgraden for AD, beror på en lægefaglig vurdering ved brug af Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). Både EASI og SCORAD indekserer udbredelsen af sygdommen, graden af hudaffektion samt hyppigheden af opblussen. SCORAD er baseret på en mere subjektiv vurdering af kløe og søvnmangel. EASI vurderes derimod objektivt i form af graden af hudaffektion pr. kropsdel. Svær AD måles med SCORAD til >50, hvor svær AD ifølge EASI er (21,1-50), og rigtig svær AD er (50,1-72) (26).

Derudover anerkender fagudvalget svær lokaliseret eksem, hvor sygdommen grundet den indskrænkede udbredelse ikke nødvendigvis vil kunne defineres som svær ifølge en SCORAD eller EASI. I disse tilfælde anbefaler fagudvalget, at der skal tages højde for patientperspektivet, fx ved brug af spørgeskemaer rettet mod livskvalitet (CDLQI), og patientens oplevede sværhedsgrad af eksemet ved brug af Patient-Oriented Eczema Measure (POEM).

Derfor har fagudvalget defineret følgende population, hvor behandling af dupilumab findes relevant (populationen er gældende for alle kliniske spørgsmål):

*Patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemiske behandling (26).*

Fagudvalget vurderer, at der aktuelt er mellem 30 og 50 patienter i alderen 6-11 år, som på nuværende tidspunkt vil være kandidater til behandling med dupilumab. Desuden vurderer fagudvalget, at der vil være 10-20 nye patienter pr. år i alderen 6-11 år, der vil være kandidater til behandling med dupilumab (26).

## 1.2 Kliniske spørgsmål

Medicinerådets protokol anvender 2 kliniske spørgsmål til vurdering af den værdi, som dupilumab har for patienterne (26):

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med placebo og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling (methotrexat, azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil) og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

Denne rapport præsenterer resultaterne for 2 separate omkostning pr. patient-analyser og budgetkonsekvensberegninger, der hver analyserer omkostningerne forbundet med en

indikationsudvidelse af dupilumab til patienter i den relevante patientpopulation sammenlignet med hhv. placebobehandling og systemisk behandling.

Både omkostning pr. patient-analyser og budgetkonsekvensberegninger er gennemført i Excel, og Excelmodellen er sendt med denne rapport. Vi har gjort modellen fleksibel, så brugeren kan ændre flere af modellens antagelser og input. Det giver brugeren mulighed for at kunne udføre egne følsomhedsanalyser på modellen. Afsnit 6 i rapporten indeholder udvalgte følsomhedsanalyser, som har til formål at tydeliggøre, hvor følsomme resultaterne er over for ændringer i input.

I overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning indeholder omkostningsanalyserne følgende komponenter (37):

- Medicinomkostninger
- Hospitalsomkostninger
- Tværsektorielle omkostninger
- Patientomkostninger.

## 2 Metode: Omkostning pr. patient-analyse

### 2.1 Beskrivelse af dupilumab og dets anvendelsesområde

Dupilumab, med handelsnavnet Dupixent<sup>®</sup>, er indikeret til behandling af svær AD hos voksne og unge i alderen 6-11 år og derover, som er kandidater til systemisk behandling (38).

Dupilumab er en biologisk behandling i form af et monoklonalt antistof, som hæmmer interleukin 4 (IL-4) samt interleukin 13 (IL-13) signalering.

IL-4- og IL-13-cytokinerne er nøglespillere ved type 2-inflammatoriske sygdomme som AD, allergisk rhinit og kronisk rhinosinuit med næsepolypper (4,39). Ved blokering af IL-4R $\alpha$  receptorsubenheden bremses effekterne af IL-4 og IL-13, hvorfor behandling med dupilumab ikke blot har effekt på AD men også på komorbide type 2-inflammatoriske sygdomme, der ofte ses blandt patienter med moderat til svær AD.

Dupilumab administreres subkutan. For patienter i aldersgruppen 6-11 år er dupilumab ikke godkendt til at kunne administreres af patienten selv. I denne population administreres dosis med en fyldt injektionssprøjte. Ved kropsvægt fra 15 kg til under 60 kg anbefales initialdosis på dag 1 og dag 15 på 300 mg givet som én injektion og vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver fjerde uge. Langt de fleste patienter behandles med denne dosis (dette er base case analysen), selvom dosis kan øges til 200 mg hver anden uge hos patienter med fra 15 kg til under 60 kg baseret på en lægefaglig vurdering (38).

Tilsvarende anbefales der en initialdosis på 600 mg (2 injektioner af 300 mg) og vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge for patienter med kropsvægt på 60 kg eller derover (38).

Tilstrækkeligheden af behandlingen bør vurderes efter 16 uger. Patienter, der oplever hel eller delvis respons i løbet af den første behandlingsperiode, kan efterfølgende opnå bedring ved at fortsætte behandlingen ud over de første 16 uger. Ved manglende respons efter 16 uger bør det overvejes ud fra en lægefaglig vurdering, om patienten skal stoppe behandlingen.

Tabel 1

#### Lægemiddelskarakteristika

	Dupixent <sup>®</sup>
Aktiv ingrediens	Dupilumab
ATC-kode	D11AH05
Markedsføringstilladelse	26. sep. 2017

Kilde (38)

## 2.2 Komparatorer

Ifølge Medicinrådets protokol er de relevante komparatorer placebo for klinisk spørgsmål 1 og systemiske behandlinger (methotrexat, ciclosporin, azathioprin og mycophenolatmofetil) for klinisk spørgsmål 2 (26).

Der findes på nuværende tidspunkt ingen godkendte systemiske behandlinger til patienter med svær AD i alderen 6-11 år. Dog forekommer off label-behandling med systemiske præparater i nogen grad, men systemisk behandling kan være forbundet med alvorlige bivirkninger.

Placebo vil blive anvendt som komparator i form af et hypotetisk behandlingsscenarie til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. På nuværende tidspunkt findes der ikke nogen godkendte systemiske behandlinger. Ifølge fagudvalget er methotrexat som regel førstevalg, og jf. et ekspertinterview (se afsnit 2.3) vurderes methotrexat som førstevalg. Tilsammen gør dette, at methotrexat er medtaget i base case-analysen ved besvarelsen af klinisk spørgsmål 2 for systemisk behandling. Dog vil den medfølgende Excelmodel indeholde omkostning pr. patient-analyser samt budgetkonsekvensanalyser, hvor hhv. ciclosporin, azathioprin og mycophenolatmofetil er komparatorer. Tabel 2 angiver lægemiddelkarakteristika for de 4 systemiske komparatorer vedr. det andet kliniske spørgsmål.

Tabel 2

**Lægemiddelskarakteristika for præparater, der bruges til systemisk behandling**

	<b>Emthexate</b>	<b>Ciqorin</b>	<b>Azathioprin</b>	<b>Mycophenolatmofetil</b>
Aktiv ingrediens	Methotrexat	Ciclosporin	Azathioprin	Mycophenolatmofetil
ATC-kode	L04AX03	L04AD01	L04AX01	L04AA06

### Systemisk behandling

De 4 ovenfor nævnte behandlingsalternativer er systemiske behandlinger. De anvendes til patienter, der oplever utilstrækkelig respons på lokalbehandling. Systemisk terapi kræver regelmæssig kontrol af patientens kliniske og biokemiske mål, og derfor er løbende kontrol nødvendig. Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandling er optimeret med fugtighedscreme og suppleret med topikale calcineurininhibitorer (26).

Methotrexat, azathioprin og mycophenolatmofetil har alle begrænset og langsomt indsættende effekt. Sekventiel afprøvning af disse behandlingsalternativer kan derfor resultere i flere måneders forsinkelse i at opnå effekt. Ciclosporin er derimod kendetegnet ved en hurtigt indsættende effekt, men grundet bivirkningsprofilen anbefales ciclosporin kun som kortvarende behandlingsalternativ.

Ovennævnte, samt det, at den relevante population har en relativt beskedent størrelse, har medført, at meget få patienter påbegynder systemisk behandling, og at behandlingerne ofte bliver påbegyndt som følge af en akut forværring af sygdommen (flare).

## 2.3 Perspektiv og konsekvenser for forskellige aktører

Denne rapport er begrænset til at analysere de omkostninger, der er forbundet med en udvidelse af indikationen for dupilumab som standardbehandling for patienter i aldersgruppen 6-11 år med svær AD i et dansk perspektiv. Vi benytter et begrænset samfundsperspektiv i analysen, jf. Medicinrådets metodevejledning (37).

Enhedsomkostningerne, der er brugt i analysen, stammer fra Medicinrådets oversigt ”Værdisætning af enhedsomkostninger” (40), Sundhedsdatastyrelsens takstvejledning for 2021 (41), honorarer for primærsektoren og medicinpriser.dk (42).

Derudover har vi som en del af analysen fået input fra en klinisk professor og en overlæge med speciale i dermatologi for at få indblik i den nuværende kliniske praksis for behandling af patienter i alderen 6-11 år med svær AD.

De 2 interviewede er:

- Overlæge og klinisk professor Tove Agner, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
- Overlæge og lektor Christian Vestergaard, Aarhus Universitetshospital.

I tråd med Medicinrådets anbefaling vil analysen inkludere lægemiddelsomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger. Der vil ikke indgå produktionstab i analyserne (37).

## 2.4 Tidshorisont

Ifølge Medicinrådets metodevejledning skal analysens tidshorisont være lang nok til at opfange alle vigtige forskelle i omkostninger, der er relateret til behandling med lægemidlet (37). Da data og erfaring med systemisk behandling af patienter med svær AD er relativt beskedne, er det svært at fastsætte den relevante behandlingstidslængde, som vil medtage alle relevante omkostninger relateret til behandlingen. Overvejelser fra fagudvalget om at seponere behandling med dupilumab efter 6 måneder med fravær af kliniske symptomer hos patienter og med første vurdering efter 16 uger (jf. afsnit 2.1) har givet anledning til at vælge en behandlingstidslængde på 10 måneder (16 uger + 6 måneder) i base case-analysen (26). Dog kan flere behandlingstidslængder frit vælges i modellen. Den maksimale behandlingstidslængde er 72 måneder, hvilket skyldes populationen på 6-11 år, som en patient maksimalt kan tilhøre i 6 år (72 måneder). Den maksimale behandlingstidslængde på 72 måneder skal også ses i den kontekst, at behandling med dupilumab til 12-17-årige (og voksne) allerede er anbefalet af Medicinrådet.

## 2.5 Diskontering

I omkostning pr. patient-analysen bruger vi en diskonteringsrate på 3,5% for alle omkostninger, som afholdes efter år 1 (43). Vi diskonterer ikke i budgetkonsekvensanalysen, jf. Medicinrådets metodevejledning (37).

## 2.6 Modelbeskrivelse

Alle patienter i modellen behandles for svær AD med enten dupilumab eller med komparator. Komparator i modellen er placebo for klinisk spørgsmål 1 og systemisk behandling for klinisk spørgsmål 2. Som beskrevet tidligere har vi valgt methotrexat som baselinekomparator i omkostningsanalysen for systemisk behandling af patienter. Dog er modellen fleksibel, og brugeren kan frit vælge mellem alle systemiske komparatorer ved at bruge den medfølgende Excelmodel.

Nogle patienter i behandling for svær AD vil opleve en pludselig oplussen af sygdommen, mens de modtager behandling. Disse forværringer kendes som flares og vil som regel medføre et ekstra ambulant besøg, hvor behandlingen justeres efter omfanget af forværringen. I analysen antager vi, at patienter, der oplever flares, ikke afbryder deres behandling med dupilumab eller den valgte komparator.

Der foreligger meget få data på længden af dupilumabbehandling for patienter i aldersgruppen 6-11 år. I modellens base case antager vi en behandlingstid på 10 måneder. De 10 måneder er valgt, da Medicinrådet anbefaler, at effekten af dupilumabbehandling evalueres efter 16 ugers behandling, og at fagudvalget anbefaler seponering efter 6 måneder med fravær af kliniske symptomer for børn (26).

### Frafald efter 16 uger

Ifølge SmPC for dupilumab bør tilstrækkeligheden af behandlingen vurderes efter 16 uger (36). Patienter, der oplever hel eller delvis respons i løbet af den første behandlingsperiode, kan efterfølgende opnå bedring ved at fortsætte behandlingen. Patienter, der ikke oplever den ønskede respons, bør omvendt tages af behandling efter 16 uger. Ifølge de danske behandlingsguidelines kan patienter ikke fortsætte behandlingen, hvis ikke de opnår mindst EASI50.

Omkostningsanalysen modellerer derfor dette patientfracfald efter 16 uger. Specifikt antager modellen som baseline et patientfracfald for dupilumab på 1,5%. På samme måde antager vi, at 18%, 8,3%, 10,3%, 8,5% og 0% frafalder behandling med hhv. ciclosporin, azathioprin, methotrexat, mycophenolat mofetil og placebo baseret på udvalgte studier (44,45).

Patientfracfald er beregnet baseret på 2 års fracfald (44,45) som er omregnet til 16 ugers fracfald i den medsendte Excelmodel.

I modellen vil patienter, som ved 16 ugers evalueringen bliver taget af behandling, blive beregnet med omkostninger svarende til placebo i den resterende periode.

## 2.7 Medicinomkostninger

Medicinomkostningerne er baseret på apotekets indkøbspris (AIP) og er tilgået d. 20. januar 2021. Tabel 3 viser styrken, pakningen og medicinpriserne for de inkluderede præparater.

Tabel 3

### Apotekernes indkøbspris for de inkluderede præparater

Produkt	Styrke, mg	Pakning	AIP, kr.
Dupilumab	200	2 stk. inj.-væske, opløsning	8.620,34
Dupilumab	300	2 stk. inj.-væske, opløsning	9.128,10
Ciclosporin	100	50 stk. blister	985,00
Azathioprin	50	100 stk. fillovertrukne tabletter	81,20
Methotrexat	2,5	100 stk. tabletter	60,00
Methotrexat injektion	15	4 stk. inj.-penne	688,00
Mycophenolatmofetil	500	150 stk. (blister) fillovertrukne tabletter	360,00

Kilde: [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk), d. 20. januar 2021.

Note: For ciclosporin, azathioprin, methotrexat og mycophenolatmofetil har vi valgt produktet med den laveste pris pr. mg d. 20. januar 2021. Styrken pr. tablet eller kapsel repræsenterer ikke nødvendigvis den valgte styrke i klinisk praksis. Da vi har valgt den lavest mulige pris pr. mg, og behandling med dupilumab reducerer behovet for optimeret lokalbehandling, er der således tale om en konservativ tilgang.

For methotrexat injektion er valgt den laveste pris for produkter med hhv. tabletter og pen som administrationsform.

Ifølge SmPC for dupilumab er den anbefalede injektionsdosis for patienter i alderen 6-11 år med svær AD 300 mg for både patienter, der vejer mellem 15 og 59 kg, og for patienter, der vejer 60 kg eller derover.

Der er ikke lavet nogen antagelse om gennemsnitsvægten for patientpopulationen i Medicinrådets behandlingsvejledning. Vi baserer derfor analysens beregninger for dosis på en gennemsnitsvægt på 30,5 kg, hvilket svarer til gennemsnittet af medianvægtene indikeret for en 9-årig ifølge danske vægtkurver (46,47). Ifølge samme vægtkurver er 97,5%-percentilen for vægtfordelingen 61 kg for piger og 64 kg for drenge, begge grupper på 12 år (46,47). Desuden er 97,5%-percentilen for alle under 12 lavere end 60 kg, hvilket betyder, at vi antager, at 99% af alle patienter i aldersgruppen 6-11 år vejer under 60 kg. Begrundelsen for at bruge ovenstående beregning er, at selvom patienter både over og under 60 kg behandles med 300 mg dupilumab, administreres de hhv. hver anden uge (over 60 kg) og hver fjerde uge (under 60 kg) jf. Medicinrådets protokol (26).

Fakta Voksne, 12-17-årige og 6-11-årige (over 60 kg) AD-patienter behandles med dupilumab (300 mg) hver 2. uge. Langt de fleste 6-11-årige AD-patienter vil blive behandlet med dupilumab (300 mg) hver 4. uge.

Sammenlignet med ældre patienter vil de direkte medicinomkostninger til dupilumab altså udgøre det halve for de 6-11-årige patienter.

Som det kan ses fra Tabel 4, gælder det også for alle komparatorer, at styrken af behandlingen bestemmes ud fra patientens kropsvægt. Medicinomkostningerne er af den grund beregnet ud fra middelværdien af intervallet for højeste og laveste dosis, samt antagelsen om en gennemsnitsvægt for patienterne på 30,5 kg. Dosisberegning er vægten (30,5 kg) gange gennemsnittet af 'anbefalet dosis-intervallet'. Dosis antaget i base case-analysen er tilpasset ift. pakkestørrelse på de relevante præparater.

For den systemiske komparator methotrexat, som er medtaget i baselineanalysen, gælder det, at denne både er medtaget som tablet og injektionspen. Det skyldes, at interviews med kliniske eksperter gjorde det klart, at en mindre gruppe ikke tåler tabletter i længere tid og derfor får behandling med penne. Ifølge de kliniske eksperter er der tale om ca. 30% af patienterne på methotrexat.

Tabel 4 **Anbefalet dosis for behandling med komparatorer**

Produkt	Anbefalet dosis
Ciclosporin	2-5 mg/kg
Azathioprin	1-3 mg/kg/dag
Methotrexat	0,3-0,6 mg/kg/uge
Mycophenolatmofetil	30-50 mg/kg/dag

Kilde: Anbefalet dosis er baseret på Medicinrådet protokol for dupilumab til svær AD for patienter i alderen 6-11 år (26).  
Note: Der opstartes på 5 mg/kg og reduceres gradvist, afhængigt af effekt og bivirkninger for ciclosporin.  
Note: Ikke over 25 mg/uge for methotrexat.

Som tillæg til systemisk behandling eller behandling med dupilumab anbefales der altid fugtighedscremer med højt fedtindhold. Derudover vil en andel af patienterne sandsynligvis fortsætte behandling med topikale glukokortoider under deres behandlingsforløb med dupilumab eller komparator (1). Da omkostningen til behandling med fugtighedscremer og topikale glukokortoider forventes at være ens for dupilumabbehandlede patienter og patienter behandlet med komparator, er disse udeladt fra analysen.

## 2.8 Hospitalsomkostninger

Vi opdeler hospitalsomkostninger i hhv. omkostninger til opstartsbehandling, ambulante kontrolbesøg, blodprøvekontroller udført ambulant og behandlingsomkostninger ved flares.



Da opstarts-dosis ved behandling med dupilumab bliver givet som subkutan injektion under et ambulant besøg, og da størstedelen af de patienter, som oplever en flare, bliver behandlet ambulant, bruger vi DRG-takster som enhedsomkostninger. De anvendte DRG-takster er fundet via Interaktiv DRG (41).

De indtastede parametre er en 7-årig patient med AD ved fysisk fremmøde til et ambulant besøg (41).

Ressourceforbruget til de ovennævnte ambulante kontakter baseret på interaktiv DRG er angivet i tabel 5. I Excelmodellen kan man fleksibelt ændre interaktiv DRG-taksterne til omkostningsanalysen, hvis man ønsker at anvende en anden takst. Resultaterne fra denne analyse vil blive præsenteret blandt følsomhedsanalyserne i afsnit 5.2.

Tabel 5

**Omkostning pr. ambulant besøg på hospital**

Ambulant besøg, AD-patient, mindst 7 år, 2021 DRG	1.735 kr.
--	-----------

Kilde: 2021 DRG, Interaktiv DRG (41).

### Hospitalsomkostninger ved opstartsbehandling

Dupilumab har indikation til hjemmebehandling. Dog bør dupilumab først udskrives til hjemmebehandling, efter patienten og/eller omsorgspersoner har modtaget passende undervisning/oplæring i at forberede og administrere dupilumab (36). Baseret på interviews med 2 klinikere antager vi derfor, at de første 2 administrationer foregår på hospital, mens de resterende administrationer foregår som hjemmebehandling. For patienter mellem 15 kg og 59 kg administreres dupilumab 2 gange inden for de første 15 dage, hvorefter det administreres hver fjerde uge. For patienter på 60 kg eller derover administreres dupilumab med en startdosis, hvorefter det administreres hver anden uge (38). For den systemiske behandling er der inkluderet (inden for de første 16 uger) i gennemsnit 1,3 ambulante besøg for methotrexat (imod 1 ambulant besøg for ciclosporin, 1 ambulant besøg for azathioprin og 1 ambulant besøg for mycophenolatmofetil). De 1,3 ambulante besøg for methotrexat skyldes delvist 1 ambulant besøg ved opstart af standard-tabletbehandling samt 1 ambulant besøg ved de 30% af patienterne, som jf. det kliniske ekspertinterview skifter fra tabletbehandling til injektionsbehandling.

### Hospitalsomkostninger til behandling af flares

Som tidligere beskrevet vil en andel af patienterne i alderen 6-11 år med svær AD opleve flares i forbindelse med deres sygdom. I LIBERTY AD CHRONOS-studiet findes en oversigt over det gennemsnitlige antal af årlige flares pr. patientår (48). Når patienterne behandles med placebo, får de i gennemsnit 0,49 flares pr. år, mens de under behandling med dupilumab i gennemsnit får 0,15 flares.

Det har ikke været muligt at finde et studie, som kan bidrage med viden om antallet af flares for patienter i systemisk behandling eller for patienter i alderen 6-11 år. Vi antager derfor, at patienter i systemisk behandling får det gennemsnitlige antal flares mellem placebo og dupilumab, svarende til 0,32 flares pr. år.

I omkostningsanalysen antager vi, at disse flares medfører et ambulante besøg, hvor behandling kan justeres i forhold til sværhedsgraden. Omkostningen for et ambulante besøg fremgår af Tabel 5.

#### Hospitalsomkostninger til kontrolbesøg og blodprøvekontroller

Når en patient er i behandling med enten dupilumab eller en af komparatorerne, kræver det, at patienten går til jævnlig kontrol og får målt sine kliniske og biokemiske værdier. Begge klinikere har i interviewene beskrevet det almindelige behandlingsforløb for patienter, der behandles med dupilumab, placebo eller systemisk behandling.

#### Kontrolbesøg

Behandlingsforløbet med dupilumab, placebo eller 1 af de 4 systemiske komparatorbehandlinger indledes med en ambulante kontakt, hvorefter behandlingen udskrives. Efterfølgende indkaldes patienterne til kontrolbesøg og blodprøvekontrol, jf. beskrivelsen herunder.

Ifølge de kliniske eksperter er det ved behandling med dupilumab normal praksis, at patienten bliver indkaldt til kontrolbesøg 1-2 gange de første 16 uger, 3-4 gange det første år og 2-3 gange de efterfølgende år. Vi antager derfor, at den gennemsnitlige patient i behandling med dupilumab vil have 1,5 kontrolbesøg i gennemsnit de første 16 uger, 3,5 besøg i gennemsnit det første år og 2,5 besøg i gennemsnit de efterfølgende år. Denne information er bl.a. benyttet i Excelmodellen, hvis tidshorizonten justeres.

Kontrolbesøg forbundet med systemiske behandlinger baseret på ekspertinterviews antages at være 1,5 besøg i de første 16 uger, 4,5 besøg de første år og 3,5 besøg i resterende år.

Patienter på placebo ville hypotetisk set blive monitoreret på ambulatoriet til 3 akutte besøg om året og derudover faste kontrolbesøg hver 3. måned.

Omkostningen for et ambulante besøg fremgår af Tabel 5.

#### Blodprøvekontrol

Grundet bivirkningsprofilerne for komparatorbehandlingerne bliver patienter, der er startet på disse behandlinger, indkaldt til blodprøvekontroller, som ligger ud over de regelmæssige kontroller. Ifølge de kliniske ekspertinterviews varierer den kliniske praksis for, hvor ofte patienterne bliver indkaldt til blodprøvekontroller på tværs af regioner. Baseret på udsagnene fra de 2 klinikere antager vi i modellen, at patienter behandlet med dupilumab ikke bliver indkaldt til blodprøvekontrol, da disse er udfaset. Yderligere er det ikke nævnt i SmPC for dupilumab, at det er nødvendigt at foretage jævnlige blodprøvekontroller under behandlingsforløbet. For placebo ville patienter ikke blive indkaldt til blodprøvekontroller. For de systemiske behandlinger

estimerer de kliniske eksperter, at patienterne ses til blodprøvekontroller 3-6 (antaget 4,5) gange i løbet af de første 16 uger, 3-11 (antaget 7) gange i løbet af det første år og 0-8 (antaget 4) gange i de efterfølgende år.

Det er ikke alle blodprøvekontroller, der foretages ambulantly. Mere specifikt varierer det på tværs af regionerne, om de bliver udført i almen praksis eller ambulantly. Som baseline estimerer vi, at ca. 85% af blodprøvekontrollerne tages ambulantly baseret på, at det - så vidt vi er informeret - kun er Region Nordjylland, som får foretaget blodprøvekontroller i primærsektoren.

Omkostningen for et ambulantly besøg fremgår af Tabel 5. I tillæg er der omkostninger forbundet med blodprøvekontrol i primærsektoren, som fremgår af afsnit 2.9.

## 2.9 Tværsektorielle omkostninger

De tværsektorielle omkostninger indeholder de omkostninger, der er i sundhedssektoren, men som falder uden for hospitalet, fx besøg hos egen læge, jf. Medicinrådets metodevejledning (37).

Tværsektorielle omkostninger forbundet med bivirkninger

Tabel 6 gengiver listen fra produktresuméet over bivirkninger forbundet med behandling med dupilumab for AD. Ud fra listen vurderer de kliniske eksperter, at øjenbetændelse/øjenlågslbetændelse er den eneste ressourceudløsende bivirkning. Derudover vurderer de, at behandling med dupilumab medfører, at 28% af patienterne vil opleve at få øjenbetændelse inden for det første år (49), og at hhv. 10% og 5% af de 28% (det vil sige 2,8% og 1,4%) vil have behov for en øjenlægekonsultation i løbet af det første og i de efterfølgende år. Omkostningen til en øjenlægekonsultation er 255,92 kr. ved 1. konsultation (50), og med 0,028 årlige besøg pr. patient bliver den samlede årlige omkostning pr. patient 7.20 kr.

Tabel 6 Liste over bivirkninger ved behandling med dupilumab for AD

Bivirkning	Hyppeghed	MedDRA Systemorganklasse
Conjunctivitis	Almindelig	Infektioner og parasitære sygdomme
Oral herpes	Almindelig	
Eosinofili	Almindelig	Blod og lymfesystem
Serumsygdom/serumsygdomslignende reaktioner	Meget sjælden	Immunsystemet
Hovedpine	Almindelig	Nervesystemet
Allergisk conjunctivitis	Almindelig	Øjne
Kløende øjne	Almindelig	
Øjenlågslbetændelse	Almindelig	
Reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Kilde: Dupilumab SmPC (38).

Baseret på udsagn fra de kliniske eksperter er der ligeledes væsentlige bivirkninger forbundet med behandling med de systemiske behandlinger. For methotrexat findes en række bivirkninger, som kan føre til besøg ved egen læge. Ifølge bivirkningsprofilen, som er beskrevet på pro.medicin.dk, er bivirkninger som abdominalsmerter, hovedpine, hoste og nedsat appetit meget almindelige; de forekommer hos mere end 10% af patienterne og fører ofte til besøg hos egen læge. Omkostninger i denne forbindelse er beregnet baseret på konsultationsydelsen for praktiserende læger på 146,25 kr. samt en antagelse om, at 15% af patienterne oplever bivirkninger, der medfører lægebesøg det første år og 10% de efterfølgende år. Antagelserne er baseret på bivirkningsprofilen fra pro.medicin.dk (51).

Tværsæktorielle omkostninger forbundet med blodprøver taget i almen praksis

Som beskrevet tidligere varierer det fra region til region, om blodprøvekontroller foretages ambulant eller i almen praksis. Vi antager i omkostningsanalysen, at 15% af blodprøvekontrollerne foretages i almen praksis, hvilket er baseret på, at det, så vidt vi er informeret, kun er i Region Nordjylland, at blodprøvekontroller foretages i primærsektoren. Omkostningen forbundet med blodprøvekontroller i almen praksis er beregnet på baggrund af ydelsen for praktiserende læger på 146,25 kr. pr. konsultation samt 50,10 kr. pr. blodprøve (52).

## 2.10 Patientomkostninger

I dette afsnit beskriver vi de omkostninger, der er for en patient, som er i behandling for svær AD. Vi inkluderer transportomkostningen ved hvert hospitalsbesøg samt besøg i primærsektoren (almen praksis og øjenlægen) og beregner derudover en omkostning baseret på patientens tidsforbrug og pårørendes tidsforbrug, her forældrene til patienten. Værdien af pårørendes tid afspejler en betalingsvillighed for at møde op til konsultation. Vi antager, at dette gælder for både barn og pårørende.

Tabel 7 er en oversigt over de enhedsomkostninger, som indgår i analysen. Vi benytter den transport- og patientomkostning, der er angivet i Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger (40).

Tabel 7

### Værdiansættelse af patienttid

	kr.
Transportomkostning pr. hospitalskontakt	100
Patientomkostning for patienten pr. time	179
Pårørendeomkostninger pr. time	179

Kilde: Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger (40).

### Patientomkostninger ved opstartsbehandling

Vi har baseret den tid, patienterne bruger i forbindelse med medicinadministration, på udsagn fra de 2 kliniske eksperter (jf. afsnit 2.8). Begge påpeger, at de to første administrationer af dupilumab foretages ambulant, samtidig med at patienten og/eller omsorgspersoner modtager den nødvendige undervisning i forberedelse og administration af dupilumab, inden hjemmebehandling kan påbegyndes. Vi antager, at et ambulant besøg inkl. ventetid og transport tager 2 timer ved opstart af dupilumabbehandling.

Ved opstart af systemisk behandling antager vi, at et ambulant besøg inkl. ventetid og transport tager 1,5 timer.

### Patientomkostninger til andre ambulante kontakter

Som tidligere beskrevet dækker andre ambulante kontakter over ambulante kontakter i forbindelse med kontroller, blodprøvekontroller foretaget ambulant samt ambulant behandling af flares. Vi antager, at et ambulant besøg inkl. ventetid og transport tager 1,5 timer.

### Patientomkostninger til besøg i primærsektoren

Besøg i primærsektoren dækker over besøg hos øjenlægen i forbindelse med bivirkninger ved behandling med dupilumab, samt besøg i almen praksis pga. bivirkninger i forbindelse med behandling med komparator. Vi antager, at et øjenlægebesøg samt andre besøg i primærsektoren i gennemsnit varer 1 time inkl. tid til transport, ventetid hos lægen og selve konsultationen.

Tabel 8 viser en oversigt over antagelserne om patientens tidsforbrug i forbindelse med de givne behandlingstyper.

Tabel 8

#### **Patienttid (inkl. transporttid) i forbindelse med:**

	Timer
Ambulant behandling/kontrol	1,50
Opstartsbehandling: dupilumab	2,00
Konsultation: øjenlæge/almen praksis	1,00

Kilde: Antagelse baseret på interviews med kliniske eksperter.

## 2.11 Metode: følsomhedsanalyser

Den udviklede Excelmodel indeholder ikke et separat afsnit med følsomhedsanalyser. I stedet er modellen sat op til, at brugeren selv kan foretage følsomhedsanalyser ved at ændre i modellens input og antagelser. Dog vil vi i afsnit 5.2 præsentere resultaterne for et antal relevante følsomhedsanalyser. I den forbindelse har vi identificeret følgende usikkerheder, som kan påvirke resultatet af vores baselineanalyse:

- Behandlingslængden for patienter med AD, som responderer positivt på behandling med dupilumab eller et af de givne behandlingsalternativer (fra 10 måneder til 18 måneder)
- Inkludering af blodprøvekontroller for patienter, som bliver behandlet med dupilumab
- Systemisk behandling i form af methotrexat udelukkende som tabletter (uden injektionsbehandlinger)
- DRG-takst for ambulante besøg til 6-årige (1.477 kr.) (i stedet for takst for 'mindst 7-årige).
- Dosis øges til 200 mg hver anden uge hos en andel af patienterne (fra 15 kg til under 60 kg) baseret på en lægefaglig vurdering.

Den første usikkerhed i modellen vedrører behandlingslængden for patienter med svær AD, som responderer positivt på behandling med enten dupilumab eller komparator. Begge klinikere gav i interviewene udtryk for, at de forventede nogen variation i behandlingslængden. Dupilumab har haft indikation til voksne med AD i en mindre årrække, og derfor er data og erfaring med behandlingslængden stadig meget sparsomme. For at adressere denne usikkerhed præsenterer vi i afsnit 5.2 resultaterne fra følsomhedsanalyser, hvor vi varierer den gennemsnitlige behandlingslængde med dupilumab og komparatorbehandling fra 10 til 18 måneder.

Grundet bivirkningsprofilerne for komparatorerne udgør blodprøvekontroller en vigtig del af behandlingsmonitoreringen. Ifølge den foreløbige ansøgning for dupilumab er det ikke nødvendigt at foretage jævnlige blodprøvekontroller under behandlingsforløbet. Det er bekræftet af de kliniske eksperter, men vi har gennemført en følsomhedsanalyse, hvor der foretages blodprøvekontroller på patienter, som modtager behandling med dupilumab. Derfor præsenterer vi sidst i afsnit 5.2 resultaterne fra en omkostningsanalyse, hvor vi inkluderer de omkostninger, der er forbundet med blodprøvekontroller med samme frekvens som ved behandling med komparator til dupilumabbehandlede patienter.

Som en følsomhedsanalyse på patienter i systemisk behandling med methotrexat præsenterer vi i afsnit 5.2 resultaterne fra følsomhedsanalyser, hvor vi ændrer til 100% tabletbehandling i stedet for 70% tablet- og 30% injektionsbehandling.

Endnu en følsomhedsanalyse vedr. DRG-taksten for ambulante besøg. Her indsættes DRG-taksten for et ambulante besøg til 6-årige på 1.477 kr. i stedet for DRG-taksten for 'mindst 7-årige på 1.735 kr.

Dosis kan øges til 200 mg hver anden uge hos en andel af patienterne (fra 15 kg til under 60 kg) baseret på en lægefaglig vurdering (38). For at lave en følsomhedsanalyse ift. denne dosisændring, antager vi, at 30% af de patienter, som fortsætter på behandlingen, opjusteres i dosis. Der er udarbejdet en følsomhedsanalyse hvor 30% af de patienter, som fortsætter behandling, bliver opjusteret efter 16 uger. Disse patienter vil i modellen være opjusteret i resten af behandlingstiden. Det medfører 18 ekstra injektioner i de første behandlingsår i modellen.

## 2.12 Oversigt

Tabel 9

### Analyseoversigt

Elementer	Base case
Modeltype	Simpel Excelbaseret omkostningsmodel
Intervention	Dupilumab
Komparator	Placebo og systemisk behandling (ciclosporin, azathioprin, methotrexat, mycophenolat mofetil)
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv
Inkluderede omkostninger	Medicinomkostninger Hospitalsomkostninger Tværsektorielle omkostninger Patient- / pårørende- / transportomkostninger
Omkostningstyper	DRG-takster Honorar Apotekernes indkøbspriser (AIP) Medidincinrådets enhedsomkostninger
Tidshorisont	10 måneder
Diskonteringsrate	3,5%

### 3 Resultater: Omkostning pr. patient-analyse

I dette afsnit beskriver vi resultaterne fra omkostning pr. patient-analysen. Vi har estimeret omkostningerne forbundet med at behandle 1 patient med dupilumab og sammenlignet med de estimerede behandlingsomkostninger for de relevante komparatorer.

I det følgende afsnit vil vi præsentere resultaterne for omkostningsanalysen, hvor hhv. placebo og methotrexat udgør de valgte komparatorer. Som beskrevet tidligere er methotrexat valgt som baselinekomparator blandt systemiske behandlinger, jf. Medicinrådets protokol og kliniske ekspertinterviews. Omkostninger ved behandling med de 3 andre komparatorer er tilgængelige i den vedlagte Excelmodel som beskrevet ovenfor.

#### 3.1 Omkostninger pr. patient: dupilumab sammenlignet med placebo

Ifølge Medicinrådets protokol skal analysen belyse, hvad værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling er sammenlignet med placebo og optimeret lokalbehandling. Som beskrevet ovenfor antager vi, at patienter på både dupilumabbehandling og patienter på placebobehandling modtager ensartet optimeret lokalbehandling.

Tabel 10 præsenterer omkostningerne i de første 10 måneder ved behandling med hhv. dupilumab og placebo af patienter i alderen 6-11 år med svær AD. De samlede omkostninger er hhv. 74.045 kr. for behandling med dupilumab og 37.623 kr. for behandling med placebo.

Tabel 10

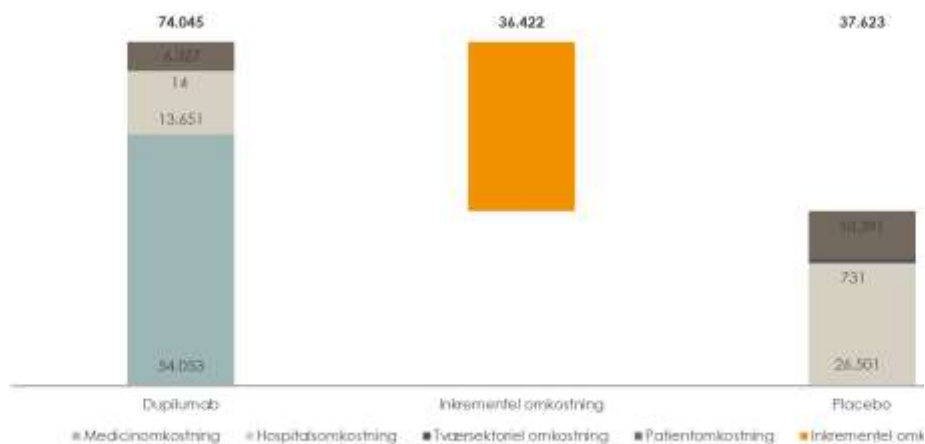
**Omkostninger pr. patient for patienter i alderen 6-11 år med svær AD ved behandling med hhv. dupilumab og placebo, 10 måneder, ikke diskonteret**

	Dupilumab, kr.	Placebo, kr.	Difference, kr.
Medicinomkostninger	54.053	0	54.053
Hospitalsomkostninger	13.651	26.501	-12.849
Tværasektorielle omkostninger	14	731	-717
Patientomkostninger	6.327	10.391	-4.064
<b>I alt, ikke diskonteret</b>	<b>74.045</b>	<b>37.623</b>	<b>36.422</b>

Figur 1 viser en illustration af de inkrementelle omkostninger forbundet ved dupilumabbehandling sammenlignet med placebobehandling. Figuren viser, at der er en inkrementel omkostning på 36.422 kr. på en 10-måneders tidsperiode eksklusiv diskontering.

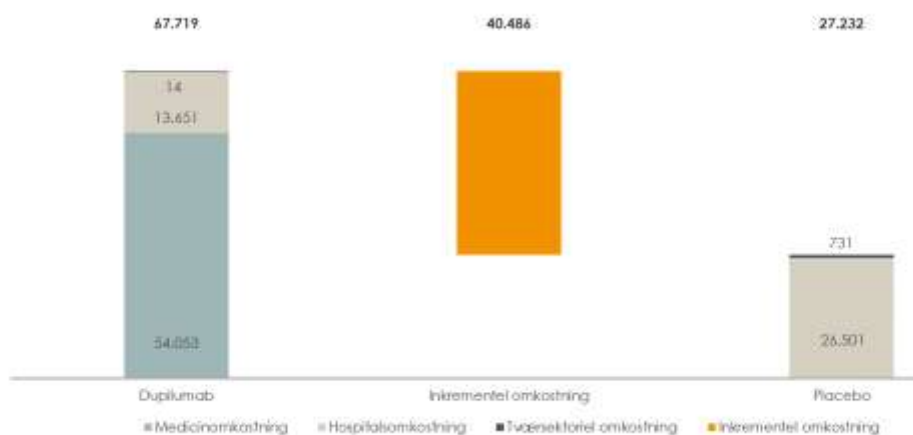


Figur 1 **Omkostninger pr. patient og inkrementelle omkostninger for patienter i alderen 6-11 år med svær AD ved behandling med hhv. dupilumab og placebo, 10 måneder, ikke diskonteret**



For yderligere at belyse værdien af dupilumabbehandling sammenlignet med placebobehandling har vi foretaget en analyse, hvor patientomkostninger er ekskluderet. I figur 2 findes omkostningerne for begge behandlinger samt inkrementelle omkostninger set over 10 måneder.

Figur 2 Omkostninger pr. patient og inkrementelle omkostninger for patienter i alderen 6-11 år med svær AD ved behandling med hhv. dupilumab og placebo, eksklusive patientomkostninger, 10 måneder, ikke diskonteret



### 3.2 Omkostninger pr. patient: dupilumab sammenlignet med methotrexat

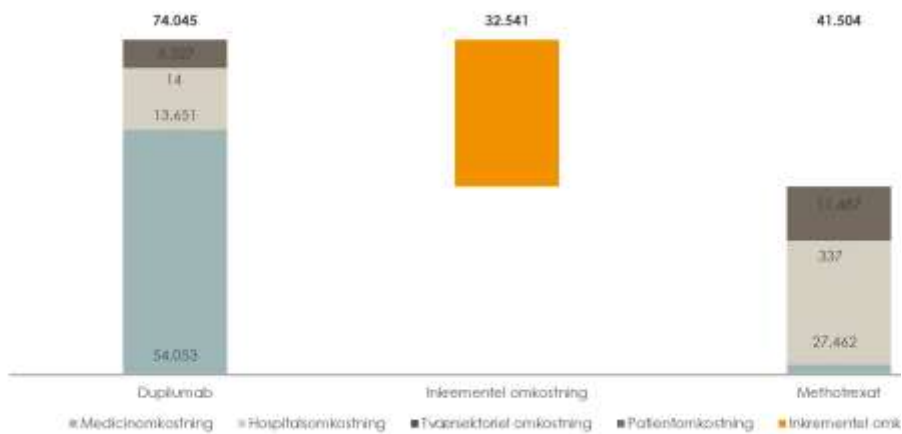
Baseret på de input og antagelser, vi har beskrevet ovenfor, kan vi estimere de gennemsnitlige omkostninger pr. patient. Omkostningerne forbundet med behandling af en patient i alderen 6-11 år med svær AD, over en tidsperiode på 10 måneder, er vist i tabel 11. Tabellen viser, at behandling med dupilumab medfører en omkostning de første 10 måneder på 74.045 kr., mens behandling med methotrexat samlet set koster 41.504 kr. i samme periode.

Tabel 11 Omkostninger pr. patient for patienter i alderen 6-11 år med svær AD ved behandling med hhv. dupilumab og methotrexat, 10 måneder, ikke diskonteret

	Dupilumab, kr.	Methotrexat, kr.	Difference, kr.
Medicinomkostninger	54.053	2.218	51.835
Hospitalsomkostninger	13.651	27.462	-13.811
Tværsæktorielle omkostninger	14	337	-323
Patientomkostninger	6.327	11.487	-5.161
<b>I alt, ikke diskonteret</b>	<b>74.045</b>	<b>41.504</b>	<b>32.541</b>

Figur 3 viser en illustration af de inkrementelle omkostninger forbundet med dupilumabbehandling sammenlignet med methotrexatbehandling. Figuren viser, at der er en inkrementel omkostning på 32.541 kr. på en 10-måneders tidsperiode eksklusive diskontering.

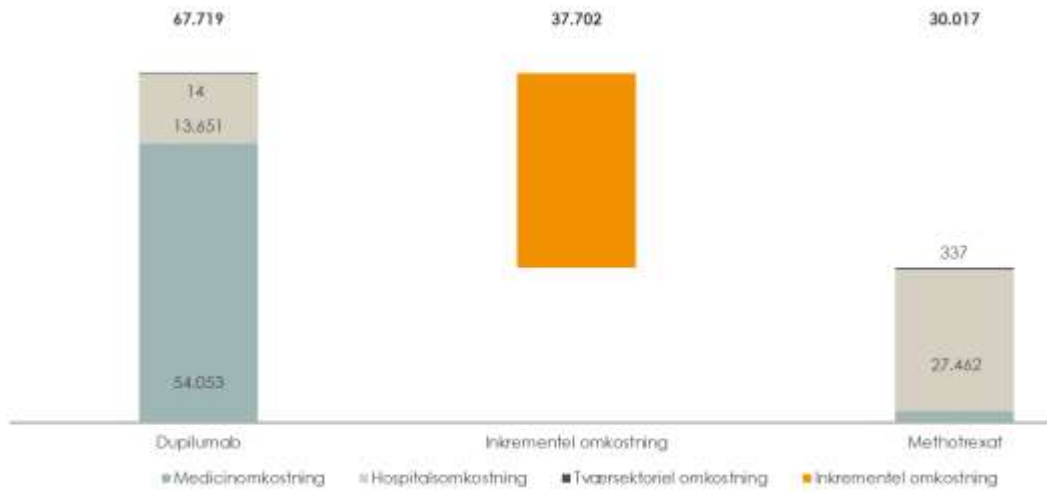
Figur 3 **Omkostninger pr. patient og inkrementelle omkostninger for patienter i alderen 6-11 år med svær AD, ved behandling med hhv. dupilumab og methotrexat, 10 måneder, ikke diskonteret**



For yderligere at belyse værdien af dupilumabbehandling sammenlignet med methotrexatbehandling har vi foretaget en analyse, hvor patientomkostninger er ekskluderet. I figur 4 findes omkostningerne for begge behandlinger samt inkrementelle omkostninger set over 10 måneder.

Figur 4

Omkostninger pr. patient og inkrementelle omkostninger for patienter i alderen 6-11 år med svær AD ved behandling med hhv. dupilumab og methotrexat, eksklusive patientomkostninger, 10 måneder, ikke diskonteret



## 4 Metode: Budgetkonsekvensanalyse

### 4.1 Modellens populationsberegninger

#### Populationsestimater

Medicinerådets protokol anslår, at der i Danmark aktuelt er 30-50 patienter i alderen 6-11 år med svær AD, som er kandidater til dupilumab. Medicinerådets fagudvalg anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter i alderen 6-11 år, som vil være kandidater til behandling med dupilumab hvert år. I Excelmodellen betegner vi de 30-50 patienter, som aktuelt er kandidater til behandling med dupilumab, som kohorte 1. De 10-20 nye tilfælde i analysens andet år betegner vi som kohorte 2 osv. Populationsestimaterne er relevante for budgetkonsekvensanalysen.

#### Optagelsesgrad

Baseret på danske salgstal for dupilumab til voksne i perioden efter lancering i Danmark forventer vi, at optaget i den relevante patientpopulation af 6-11-årige vil ske gradvist over tid. Specifikt antager vi i modellens baseline, at 30% af den samlede patientpopulation, som er kandidater til systemisk behandling i et givent år, vil påbegynde behandling med dupilumab eller komparator.

#### Aldersfordeling

Da modellen har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger, der er forbundet med en indikationsudvidelse for svær AD hos 6-11-årige, som er kandidater til systemisk behandling, beregner vi kun omkostninger for den del af patientpopulationen, som påbegynder behandling, inden de fylder 12 år. Mere specifikt vil der hvert år være en andel af den relevante patientpopulation, som udgår fra analysen, fordi de fylder 12 år i løbet af analyseperioden.

I baselineanalysen antager vi en uniform aldersfordeling for patienter, der aktuelt kandiderer til behandling med dupilumab. Da relativt få patienter oplever sygdomsdebut efter det 5. leveår, antager vi, at 75% af patienterne i kohorte 2-5 bliver nye kandidater til systemisk behandling, fordi de fylder 6 i det givne år og dermed opfylder alderskriteriet for behandling. Vi antager desuden, at de resterende 25% af patienterne i kohorte 2-5 vil være aldersmæssigt uniformt fordelt mellem 6 og 11 år.

## 5 Resultater: Budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvensanalysen viser de forventede omkostninger ved anbefaling af dupilumab sammenlignet med hhv. placebo og methotrexat baseret på en behandlingstid på 10 måneder. I Excelmodellen er det muligt selv at vælge andre behandlingstider samt andre systemiske behandlinger som komparatorer.

I budgetkonsekvensberegningerne antager vi, at hvis dupilumab anbefales som standardbehandling, vil alle patienter (100%) blive behandlet med dupilumab. Hvis dupilumab ikke anbefales, vil ingen patienter (0%) blive behandlet med dupilumab.

I afsnit 4 af denne rapport beskriver vi den underliggende metode for beregningerne af antallet af patienter, som påbegynder behandling med enten dupilumab eller komparator i et givent år. Desuden er budgetkonsekvensberegningerne baseret på en antagelse om, at alle patienter vil påbegynde behandling i starten af året (dvs. på årets første dag).

### 5.1 Budgetkonsekvens: dupilumab sammenlignet med placebo

Tabel 12 viser antal patientår, dvs. patienter som responderer positivt på behandling med hhv. dupilumab og placebo, og som derfor vil fortsætte behandling ud over 16 uger.

Tabel 12

**Årlig behandlingsincidens af responsive patienter fordelt på kohorter (patientår), dupilumab og placebo**

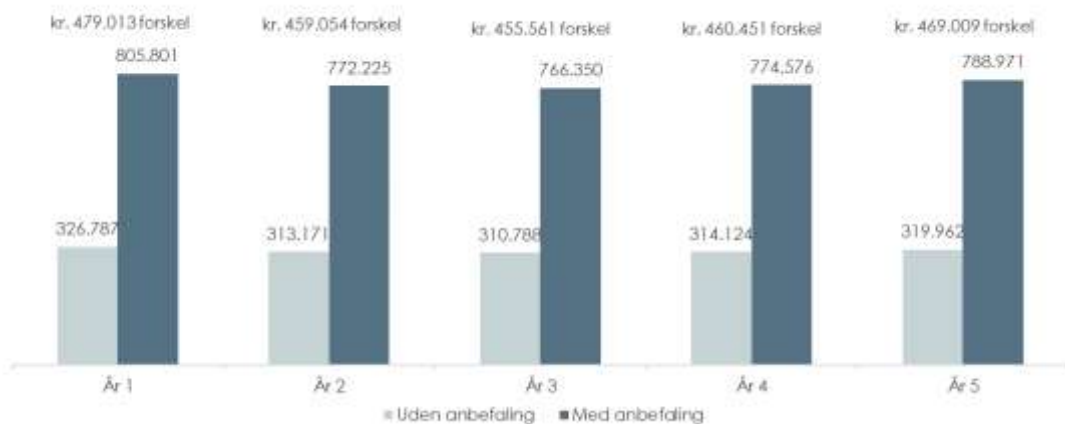
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Kohorte 5
<b>Dupilumab</b>					
År 1	8,98				
År 2	5,24	3,37			
År 3	2,93	2,24	3,37		
År 4	1,54	1,49	2,24	3,37	
År 5	0,72	0,98	1,49	2,24	3,37
<b>Placebo</b>					
År 1	9,12				
År 2	5,32	3,42			
År 3	2,98	2,27	3,42		
År 4	1,56	1,51	2,27	3,42	
År 5	0,73	1,00	1,51	2,27	3,42

Kilde: Egne beregninger.

Tabellen angiver antallet af patientår inkluderet i budgetkonsekvensanalysen i hvert givet år for hver given årgang, som ligger ud over de 16 uger. Fx for kohorte 1 i år 1 for dupilumab ses følgende:  $8.98 = 40 \cdot 0,3 \cdot 0,985 \cdot (10 \text{ mdr.} - 16 \text{ uger}) / (12 \text{ mdr.} - 16 \text{ uger})$ .

Figur 5 viser den samlede budgetkonsekvens for behandling med dupilumab sammenlignet med placebo for en 5-årig periode. De samlede omkostninger estimeres til 805.801 kr. i det første år for behandling med dupilumab, hvilket indebærer en budgetkonsekvens (forskul) på 479.013 kr. sammenlignet med omkostningerne ved behandling med placebo. Vi forventer, at denne budgetkonsekvens (forskul) vil være 469.009 kr. i år 5 relativt til behandling med placebo i den samme patientpopulation.

Figur 5 **Budgetkonsekvens med og uden anbefaling af dupilumab sammenlignet med placebo, behandling i 10 måneder**



## 5.2 Budgetkonsekvens: dupilumab sammenlignet med methotrexat

Tabel 13 viser antallet af patienter, som responderer positivt på behandling med hhv. dupilumab og methotrexat, og som derfor vil fortsætte behandling ud over 16 uger.

Tabel 13

**Årlig behandlingsincidens af responsive patienter fordelt på kohorter (patientår), dupilumab og methotrexat**

	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Kohorte 5
<b>Dupilumab</b>					
År 1	8,98				
År 2	5,24	3,37			
År 3	2,93	2,24	3,37		
År 4	1,54	1,49	2,24	3,37	
År 5	0,72	0,98	1,49	2,24	3,37
<b>Methotrexat</b>					
År 1	8,18				
År 2	4,77	3,07			
År 3	2,67	2,04	3,07		
År 4	1,40	1,35	2,04	3,07	
År 5	0,65	0,89	1,35	2,04	3,07

Kilde: Egne beregninger.

Figur 6 viser den samlede budgetkonsekvens for behandling med dupilumab sammenlignet med methotrexat for en 5-årig periode. De samlede omkostninger estimeres at være 805.801 kr. i det første år for behandling med dupilumab, hvilket indebærer en budgetkonsekvens (forskel) på 466.972 kr. sammenlignet med omkostningerne ved behandling med methotrexat. Vi forventer, at denne budgetkonsekvens (forskel) vil være 457.219 kr. i år 5 relativt til behandling med placebo i den samme patientpopulation.

Figur 6

**Budgetkonsekvens med og uden anbefaling af dupilumab sammenlignet med methotrexat, behandling i 10 måneder**



## 6 Følsomhedsanalyser

I dette afsnit præsenterer vi resultaterne for udvalgte følsomhedsanalyser for omkostning pr. patient-analysen. Som beskrevet ovenfor er modellen sat op, så den giver mulighed for at ændre inputværdier (skrevet i blå celler med blå skrift) og modelantagelser. Efter at have gennemført en følsomhedsanalyse kan resultaterne fra baselineanalysen genskabes ved at trykke på knappen 'Indsæt standardværdier' i et givent ark. Der vil blive medtaget følsomhedsanalyser på følgende områder:

- Behandlingslængden for patienter med AD, som responderer positivt på behandling med dupilumab eller et af de givne behandlingsalternativer (fra 10 måneder til 18 måneder).
- Inkludering af blodprøvekontroller for patienter, som bliver behandlet med dupilumab.
- Systemisk behandling i form af methotrexat udelukkende som tabletter (uden injektionsbehandlinger).
- DRG-takst for ambulante besøg til 6-årige (1.477 kr.) (i stedet for takst for 'mindst 7-årige).
- Dosis øges til 200 mg hver anden uge hos en andel af patienterne (fra 15 kg til under 60 kg) baseret på en lægefaglig vurdering.

Tabel 14

**Resultat af følsomhedsanalyser (inkrementelle omkostninger pr. patient)**

	Inkrementelle omkostninger, kr.	
	Placebo	Methotrexat
<b>Base case-analyse</b>	<b>36.422</b>	<b>32.541</b>
Behandlingslængde 18 måneder i stedet for 10 måneder	62.279	59.950
Inkl. blodprøve for dupilumab (10 måneder)	57.123	53.242
Systemisk behandling med methotrexat udelukkende som tabletter (10 måneder)	--	35.840
DRG-takst for ambulante besøg for 6-årige (1.477 kr.) (10 måneder)	38.333	34.595
Dosis øges til 200 mg hver anden uge (10 måneder)	53.668	49.786

## 7 Diskussion

I denne analyse har vi estimeret omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenser i forbindelse med dupilumab til behandling af børn med svær AD.

Vi finder, at behandling med dupilumab til patienter i aldersgruppen 6-11 år med svær AD, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling eller som vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling, er forbundet med en omkostning på 74.045 kr. pr. patient ved et behandlingsforløb på 10 måneder.

For patientpopulationen defineret som patienter i alderen 6-11 år med svær AD, som er kandidater til systemisk methotrexat, finder vi, at behandling med dupilumab sammenlignet med placebo er forbundet med en inkrementel omkostning på 36.422 kr. for behandling i 10 måneder. Desuden finder vi, at behandling med dupilumab sammenlignet med methotrexat er forbundet med en inkrementel omkostning på 32.541 kr. for behandling i 10 måneder. Endelig konkluderer vi på baggrund af analysen, at en anbefaling af behandling med dupilumab til den nævnte patientpopulation vil have en budgetkonsekvens på 805.801 kr. det første år og 788.971 kr. i år 5 under antagelse af en behandlingstid på 10 måneder.

Der er naturligvis usikkerhed forbundet med analysen og resultaterne. Vi har forsøgt at tydeliggøre betydningen for de samlede resultater af de parametre, hvor vi vurderer, at usikkerheden er betydelig. Derudover kan Excelmodellen bruges til at foretage yderligere følsomhedsanalyser. Baseret på disse beregninger kan vi konkludere, at omkostningen til medicin er den største omkostningsdriver ved behandling med dupilumab.

Derudover er der en række potentielle gevinster ved behandling med dupilumab, som ikke er inkluderet i omkostningsanalysen. Flere patienter med AD har desuden en række komorbiditeter, fx astma, kronisk rhinosinuitis (bihulebetændelse) med næsepolypper og allergisk rhinitis (høfeber). Studier har påvist, at behandling med dupilumab har en gavnlig effekt på disse komorbiditeter (53-56). Da dupilumab allerede er godkendt som standardbehandling til patienter (+ 12-årige) med svær astma, vil der i princippet ikke være nogen yderligere omkostninger forbundet med behandling af deres AD, da de i forvejen vil modtage dupilumab gennem deres astmabehandling. Det forventes, at dupilumab også får indikation til behandling af svær astma hos børn i 2021.

Afslutningsvist skal det nævnes, at AD er associeret med symptomer på angst og depression og generelt nedsat livskvalitet (57). Blandt unge patienter er det også påvist, at sygdommen grundet dens kosmetiske betydning kan medføre flovhed, frustration, tristhed og stigmatisering, som begrænser patienternes sociale aktiviteter og uddannelse (13). Flere fase 3-studier har påvist, at dupilumab har signifikant effekt på depression målt ved HADS og QoL (quality of life) både blandt børn, unge og voksne patienter (48,58-60). Derfor er det sandsynligt, at behandling med dupilumab blandt unge potentielt kan medføre færre udgifter til konsultationer og antidepressive lægemidler i fremtiden (19).

## 8 Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem. *Ration Farmakoter*. 2010;8:1-4.
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. [Internet]. Dansk Dermatologisk Selskab; 2019. Available from: <http://dds.nu/wp-content/uploads/2019/04/ad-guidelines.pdf>
3. Gittler J, Shemer A, 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.
4. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 May 4;13(5):425-37.
5. Lyons J, Milner J, Stone K. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;
6. Shrestha S, Miao R, Wang L, Chao J, Yuce H, Wei W. Burden of Atopic Dermatitis in the United States: Analysis of Healthcare Claims Data in the Commercial, Medicare, and Medicaid Databases. *Adv Ther*. 2017;
7. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, Feldman S, Hanifin J, Simpson E. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;
8. Chamlin S. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2006;
9. Hammer-Helmich L, Linneberg A, Obel C, Thomsen S, Tang Mollehave L, Glumer C. Mental health associations with eczema, asthma and hay fever in children: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2016;
10. Yaghmaie P, Koudelka C, Simpson E. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;
11. Beattie P, Lewis-Jones M. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;
12. Lewis-Jones M, Finlay A. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):942-9.
13. Grant L, Larsen LS, Trennery C, Silverberg JI, Abramovits W, Simpson EL, et al. Conceptual Model to Illustrate the Symptom Experience and Humanistic Burden Associated With Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents. *Dermatitis*. 2019;30(4):247.
14. Lawson V, Lewis-Jones M, Finlay A, Reid P, Owens R. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol*. 1998;
15. Capozza K, Gadd H, Kelley K, Russel S, Shi V, Schwartz A. Insights From Caregivers on the Impact of Pediatric Atopic Dermatitis on Families: 'I'm Tired, Overwhelmed, and Feel Like I'm Failing as a Mother'. *Dermatitis*. 2020;

16. Williams H. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005;
17. Su J, Kemp A, Varigos G, Nolan T. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Child.* 1997;
18. Verboom P, Hakkaart-Van L, Sturkenboom M, De Zeeuw R, Menke H, Rutten F. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol.* 2002;
19. Andersen Y, Egeberg A, Skov L, Thyssen J. Demographics, healthcare utilization and drug use in children and adults with atopic dermatitis in Denmark: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;
20. Deckers I, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck C, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One.* 2012;
21. Stensen L, Thomsen S, Backer V. Change in prevalence of atopic dermatitis between 1986 and 2001 among children. *Allergy Asthma Proc.* 2008;
22. Saval P, Fuglsang G, Madsen C, Osterballe O. Prevalence of atopic disease among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993;
23. Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Stable incidence of atopic dermatitis among children in Denmark during the 1990s. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(3):244-7.
24. Vinding G, Zarchi K, Ibler K, Miller I, Ellervik C, Jemec G. Is adult atopic eczema more common than we think? - A population-based study in Danish adults. *Acta Derm Venereol.* 2014;
25. Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for Dermato-venerologi [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-dermato-venerologi/Specialevejledning-for-dermato-venerologi-af-den-4-juni-2018.ashx?la=da&hash=C3AB26CA457ADF82BAB064F3CBE1BB828F78A252>
26. Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af svær atopisk eksem (6-11 år). Medicinrådet; 2020.
27. Dhar S, Seth J, Parikh D. Systemic side-effects of topical corticosteroids. *Indian J Dermatol.* 2014;
28. Holm E, Jemec G. Time spent on treatment of atopic dermatitis: a new method of measuring pediatric morbidity. *Pediatr Dermatol.* 2004.
29. Fenerty S, O'Neill J, Gustafson C, Feldman S. Maternal adherence factors in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2013;
30. Krejci-Manwaring J, Tusa M, Carrol C, Camacho F, Kaur M, Carr D. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;
31. Cheng B, Silverberg J. Predictors of hospital readmission in US children and adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;

32. Lægemiddelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg. 2017.
33. Imuran tablets 50 mg. Summary of Product Characteristics [internet] [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3823/smpc>
34. Matrex 2.5 mg tablets. Summary of Product Characteristics [internet] [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1376/smpc>
35. Methotrexat: Anbefalinger for at undgå potentielt fatale doseringsfejl ved anvendelse til inflammatoriske sygdomme. Brev til sundhedspersonale [Internet]. 2019. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/direkte-sikkerhedsinformation/udsendte-meddelelser/-/media/719EB37ECA3D4441A4C2A0781EF312B1.ashx>
36. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Dupilumab. 2019.
37. Danish Medicines Council. Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren [Guideline for cost analyses for new medicines and new indications in the hospital sector]. 2020. Report No.: 1.5.
38. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics - Dupilumab. 2020.
39. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jan;15(1):35-50.
40. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger 2020. 2020.
41. Sundhedsdatastyrelsen. Interaktiv DRG [Internet]. 2021. Available from: <https://interaktivdrg.sundhedsdata.dk>
42. [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) [Internet]. [cited 2021] [Internet]. Available from: <http://www.medicinpriser.dk/>
43. Finansministeriet. Dokumentationsnotat - den samfundsøkonomiske diskonteringsrente - 2021 [Internet]. 2021. Available from: [https://fm.dk/media/18371/dokumentationsnotat-for-den-samfundsoekonomiske-diskonteringsrente\\_7-januar-2021.pdf](https://fm.dk/media/18371/dokumentationsnotat-for-den-samfundsoekonomiske-diskonteringsrente_7-januar-2021.pdf)
44. Spekhorst LS, et al. Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry. 2020;
45. van der Schaft J, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. 2016;
46. Rigshospitalet. Danske vægtkurver blandt piger - Rigshospitalet [Internet]. 2021. Available from: <http://www.vækstkurver.dk/piger.html>
47. Rigshospitalet. Danske vægtkurver blandt drenge - Rigshospitalet [Internet]. 2021. Available from: <http://www.vækstkurver.dk/drenge.html>
48. 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 Jun 10;389(10086):2287-303.

49. 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 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Submitt Publ*.
50. Foreningen af Speciallæger. Takstkort - Øjenlægehjælp pr. 1. December 2020.pdf [Internet] [cited 2020 Feb 1] [Internet]. 2020. Available from: [https://www.laeger.dk/sites/default/files/takstkort\\_-\\_oejenlaegehjaelp\\_pr.\\_01.\\_oktober\\_2017.pdf](https://www.laeger.dk/sites/default/files/takstkort_-_oejenlaegehjaelp_pr._01._oktober_2017.pdf)
51. pro.medicin.dk. Bivirkningsprofil for methotrexat [Internet]. 2020. Available from: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1777#a060>
52. laeger.dk. Honorartabel. 2019.
53. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2486-96.
54. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):171-177.e1.
55. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma With Self-reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019 Jul 24 [cited 2019 Sep 6]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219819306336>
56. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Feb 2;315(5):469-79.
57. 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.
58. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2019;
59. 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 15;375(24):2335-48.
60. Bruin-Weller M de, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAF E). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083-101.

# Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af svær atopisk eksem hos børn (6-11 år)



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå. Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metoder, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under Metoder og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der beskriver, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 16. december 2020

**Ikrafttrædelsesdato** 16. december 2020

**Dokumentnummer** 98184

**Versionsnummer** 1.0

© Medicinrådet, 2020  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 16. december 2020





# Indhold

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion</b> .....	<b>5</b>
2.1	Atopisk eksem .....	5
2.2	Nuværende behandling .....	6
2.2.1	Lokalbehandling .....	6
2.2.2	Systemisk behandling .....	7
2.3	Dupilumab.....	7
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål</b> .....	<b>8</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	9
3.3	Effekt mål .....	10
3.3.1	Kritiske effekt mål .....	11
3.3.2	Vigtige effekt mål .....	13
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning</b> .....	<b>13</b>
4.1	Klinisk spørgsmål 1.....	14
4.2	Klinisk spørgsmål 2.....	14
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning</b> .....	<b>15</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet</b> .....	<b>17</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser</b> .....	<b>17</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning</b> .....	<b>17</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>18</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet</b> .....	<b>19</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>20</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag</b> .....	<b>21</b>
	Bilag 1: Søgestrengene .....	21



# 1. Begreber og forkortelser

CDLQI:	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CI:	Konfidensinterval
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i> (system til vurdering af evidens)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
RR:	Relativ risiko
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (opikale glukokortikoider)



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Sanofi, som ønsker, at Medicinrådet vurderer dupilumab (Dupixent®) til børn i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Da de systemiske behandlinger til atopisk eksem ikke er godkendt til børn, vil dupilumab blive sammenlignet med placebo, og Medicinrådets anbefaling vil primært tage udgangspunkt i denne sammenligning. Medicinrådets fagudvalg vil derudover vurdere dupilumab sammenlignet med dansk standardbehandling, uanfægtet at denne er off-label. Dog vil denne vurdering ikke være det primære grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Vi modtog den foreløbige ansøgning den 1. juli 2020. Dupilumab (6-11 år) fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 16. oktober 2020.

### 2.1 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslett og kløe samt perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling [1]. Moderat til svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskorationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2].

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [3], reducere børnenes daglige aktivitet og have en negativ indflydelse på deres skolegang [4]. Natlig kløe kan have stor betydning for hele familiens trivsel på grund af manglende søvn. Ligeledes lider en del børn med atopisk eksem af angst eller depression og har generelt nedsat livskvalitet [4].

Lokaliseringen af atopisk eksem varierer med alderen, hos små børn ses det ofte i ansigt, på kroppen og på ekstremiteternes strækkesider. Hos lidt større børn ses det ofte i bøjefurer.

Fagudvalget anerkender to måder at definere sværhedsgraden af atopisk eksem:

1. **Vurdering foretaget af læge i samarbejde med patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), hvor udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen vurderes. SCORAD indeholder en mere subjektiv vurdering vedrørende kløe og deraf følgende søvnmangel, mens EASI kan vurderes objektivt. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kropsdel. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50) eller rigtig svær (50,1-72).
2. **Vurdering foretaget af patienten (eller forældre)** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). CDLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens livskvalitet, mens POEM omhandler patientens



oplevede sværhedsgrad af eksem (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM). Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. Dette er især vigtigt hos patienter, hvor eksemet har en mindre udbredelse, men med svær grad af hudaffektion lokaliseret til mindre områder af huden. Dette kaldes svær lokaliseret eksem, selvom der ikke nødvendigvis er tale om svær eksem defineret ved EASI eller SCORAD. Fagudvalget mener derfor, at der også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor det inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [5]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [6]. Hos børn forekommer atopisk eksem ofte sammen med andre atopiske sygdomme som astma og høfeber [2].

Hos langt de fleste børn debuterer atopisk eksem før 5-årsalderen, men en del af børnene vil vokse fra deres eksem i løbet af skolealderen [1]. Ca. 15 % af alle børn i Danmark, som fylder 6 år, har gennem det seneste år haft atopisk eksem (alle sværhedsgrader) [7]. Maks. 3 % af disse har svær eksem, heraf vil nogle have gavn af lokalbehandling og/eller nuværende systemiske behandlinger. Andelen af børn (6-11 år) med svær atopisk eksem, som er kandidater til dupilumab, anslås at være 30-50. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter pr. år, der vil være kandidater til dupilumab.

## 2.2 Nuværende behandling

Den nonfarmakologiske behandling af atopisk eksem består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder udtørring af huden, irriterende og eventuelt komplicerende allergier. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader i tillæg til den øvrige behandling af atopisk eksem, da den hydrerer huden, forhindrer mikrofissurer, hudkløe og nedsætter behovet for topikalt glukokortikoid (TCS) [2].

Den farmakologiske behandling af atopisk eksem 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 sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele.

### 2.2.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme) førstevalg til moderat til svær atopisk eksem. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt 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, efter at behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkningsprofilen, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige som forebyggende



behandling i længere tid. Adherence er fortsat et stort problem ved lokalbehandling, specielt under vedligeholdelsesbehandlingen hvor eksemet er i ro, og det kan medføre, at barnet/forældrene glemmer de daglige smøringer, og at lokalbehandlingen dermed mister effekt. Derfor anvendes begrebet 'optimeret lokalbehandling', hvilket forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS eller TCI.

### 2.2.2 Systemisk behandling

Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret, og at der anvendes daglig fugtighedscreme og suppleres med TSC/TCI ved behov.

De systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af svær atopisk eksem hos børn, er methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin. Ciclosporin er den eneste systemiske behandling, der er godkendt til behandling af svær atopisk eksem. Ciclosporin er dog ikke anbefalet til patienter under 16 år [8]. Ingen af de øvrige lægemidler har atopisk eksem som indikation, men har været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som standardbehandling over en længere årrække, til patienter (både børn og voksne) som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Methotrexat vil som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan ciclosporin være det bedste behandlingsalternativ. Det kan være svært for børn at samarbejde ved de hyppige kontrolblodprøver, der skal foretages ved opstart af en systemisk behandling, hvilket kan have betydning for behandlingsvalget.

## 2.3 Dupilumab

Dupilumab er et biologisk lægemiddel, som er godkendt til patienter  $\geq 12$  år med svær til moderat atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Derudover har dupilumab også indikation til patienter  $\geq 12$  år med svær astma samt til kronisk bihulebetændelse med nasale polypper. Dupilumab er anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationerne for svær astma og moderat til svær atopisk eksem.

Denne protokol gælder indikationsudvidelsen til svær atopisk eksem hos 6-11-årige, som er kandidater til systemisk behandling. Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til IL-4 $\alpha$  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 atopisk eksem. Dupilumab kan anvendes med eller uden topikal behandling.

Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller abdomen.

Dosis af dupilumab ved børn er baseret på kropsvægt:

- Ved kropsvægt på 15 til < 60 kg: initial dosis 300 mg på dag 1 og 15, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge.
- Ved kropsvægt  $\geq 60$  kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg), efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge.



Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at opnå sygdomskontrol og undgå opblussen.

Hvorvidt effekten af Dupilumab er tilstrækkelig vurderes efter mindst 16 uger behandling ud fra EASI, CDLQI og POEM samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med barnet og dets forældre. Godkendelsen af dupilumab til voksne og unge har medført, at de nævnte måleredskaber nu anvendes som standard. Fagudvalget vurderer, at dette også bør gælde, hvis dupilumab godkendes til børn.

Effekten måles i klinikken hver 3. måned ved kontrol. Forældrene opfordres til at kontakte behandlende læge, hvis der opstår bivirkninger.

Dupilumab bør seponeres ved manglende effekt, vurderet efter 16 uger. Desuden bør behandlingen seponeres efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem. Hos voksne vurderes, om behandlingen bør fortsætte efter 12 måneder [2]. Fagudvalget vurderer, at det bør være tidligere hos børn, f.eks. 6 måneder.

## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med placebo og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

#### Population

Patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling.

Patientpopulationen er afgrænset til patienter, der har haft utilstrækkelig effekt af én systemisk behandling. Dette er en indsnævring i forhold til EMA-indikationen, som inkluderer patienter der er kandidater til systemisk behandling. Det skyldes, at fagudvalget vægter patientsikkerheden højt, idet sygdommen ikke er livstruende. Fagudvalget ønsker derfor mere erfaring med brug af dupilumab og følgende langtidsbivirkninger, før de ønsker at anvende dupilumab til hele den population, der er defineret i indikationen. Derfor vurderer fagudvalget, at der bør afprøves én af de nuværende systemiske behandlinger før opstart af dupilumab, idet der er årtiers erfaring med brug af de andre systemiske behandlinger, og bivirkningerne er velkendte.



### Intervention

Dupilumab, subkutan injektion:

- Ved kropsvægt på 15 til < 60 kg: initial dosis 300 mg på dag 1 og 15, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge.
- Ved kropsvægt  $\geq$  60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg), efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge.

Optimeret lokalbehandling:

- Fed fugtighedscreme: Dagligt
- Topikale steroider: Relevant styrke dagligt i 2-4 uger, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge, efterfulgt eller suppleret af
- Topikal calcineurininhibitorer: Initial påsmøring 1-2 gange dagligt, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge.

### Komparator

Optimeret lokalbehandling er den eneste standardbehandling for børn med atopisk eksem. Al systemisk behandling til børn på 6-11 år anvendes off-label og vil derfor ikke være komparator i denne aldersgruppe. Derfor er komparator placebo.

### Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

## 3.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling (methotrexat, azathioprin, ciclosporin, mycophenolat mofetil) og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og mindst én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?*

### Population

Patienter i alderen 6-11 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling.

Patientpopulationen er afgrænset til patienter, der har haft utilstrækkelig effekt af én systemisk behandling. Dette er en indsnævring i forhold til EMA-indikationen, som inkluderer patienter der er kandidater til systemisk behandling. Det skyldes, at fagudvalget vægter patientsikkerheden højt, idet sygdommen ikke er livstruende. Fagudvalget ønsker derfor mere erfaring med brug af dupilumab og følgende langtidsbivirkninger, før de ønsker at anvende dupilumab til hele den population, der er defineret i indikationen. Derfor vurderer fagudvalget, at der bør afprøves én af de nuværende systemiske behandlinger før opstart af dupilumab, idet der er årtiers erfaring med brug af de andre systemiske behandlinger, og bivirkningerne er velkendte.

### Intervention

Dupilumab, subkutan injektion:

- Ved kropsvægt på 15 til < 60 kg: initial dosis 300 mg på dag 1 og 15, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 4. uge.



- Ved kropsvægt  $\geq 60$  kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg), efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver anden uge.

Optimeret lokalbehandling:

- Fed fugtighedscreme: Dagligt
- Topikale steroider: Relevant styrke dagligt i 2-4 uger, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge, efterfulgt eller suppleret af
- Topikal calcineurininhibitorer: Initial påsmøring 1-2 gange dagligt, herefter vedligeholdelsesbehandling 2 gange pr. uge.

### Komparator

I praksis anvendes optimeret lokalbehandling samt systemiske behandlinger. Af de systemiske behandlinger er ciclosporin godkendt fra 16 år til atopisk eksem (og anvendes under 16 år off-label), mens de øvrige systemiske behandlinger ikke er godkendt til indikationen atopisk eksem (men anvendes off-label). Af behandlingerne vælges den bedste tilgængelige baseret på en helhedsvurdering af den enkelte patient.

De relevante komparatorer er en af følgende:

- Azathioprin: 1-3 mg/kg/dag
- Methotrexat: 0,3-0,6 mg/kg (ikke over 25 mg) ugentligt
- Mycophenolat mofetil: hos børn 30-50 mg/kg/dag
- Ciclosporin: 2-5 mg/kg. Der opstartes på 5 mg/kg og reduceres gradvist, afhængigt af effekt og bivirkninger.

### Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

## 3.3 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås for, at effektforskellen vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.





**Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (dødelighed; livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger; ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).**

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, læge vurderet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på EASI-skala	10 procentpoint
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter, der opnår en ændring på mindst 3 point på POEM-skala (udfyldt af børn eller deres forældre)	10 procentpoint
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger  Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader	2 procentpoint
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI-skala	6 point
Episoder med opblussen	<i>Vigtigt</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen i en periode på 16 uger	10 procentpoint

\* For alle effektmål ønsker vi data efter 16 ugers behandling og data med længst mulig opfølgningstid.

### 3.3.1 Kritiske effektmål

#### *Eksemudbredelses- og sværhedsgrad*

For børn med svær atopisk eksem er symptomerne stærkt generende. Det kan være svært for børn ikke at klø sig de angrebne steder, hvilket kan give smertefulde forkradninger. Natlig kløe kan desuden forstyrre nattesøvnen for både barn og forældre. Det er imidlertid svært at måle kløe hos børn som et effektmål i sig selv. Derfor vurderes eksemudbredelses- og sværhedsgrad at være et kritisk effektmål.



Eksemudbredelses- og sværhedsgrad ønskes vurderet ved Eczema Area and Severity Index (EASI). EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradninger og lichenisering. 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 tegn på atopisk eksem [12,13].

Til måling af effekt bruges eksempelvis EASI-75, som er andelen af patienter, der har en 75 % reduktion fra baseline på skalaen. Fagudvalget vurderer, at EASI er et præcist og velvalideret måleredskab for eksemudbredelses- og sværhedsgrad, der har direkte betydning for livskvalitet og søvn. Der er ikke angivet faste retningslinjer for, hvor stor en reduktion skal være for at være klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 75 % på skalaen vil være af stor betydning for den enkelte patient, og at andelen af patienter, der opnår en sådan reduktion, giver information om effekten af en behandling på udbredelse og sværhedsgrad af eksemet. En forskel på 10 procentpoint mellem grupperne vurderes at være mindste klinisk relevante forskel for EASI-75.

#### *Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret*

Fagudvalget vurderer, at eksemudbredelses- og sværhedsgrad også bør vurderes ud fra patientens perspektiv for at få fyldestgørende information om effektmålet. Derfor ønskes også data opgjort ved Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), som omfatter, hvilken betydning symptomerne ved atopisk eksem har for patienterne. Aspekter af dette kan tolkes som livskvalitet, specifikt opgjort i forhold til atopisk eksem. Derfor vurderes eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret, at være et kritisk effektmål.

POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med mere objektive scoringssystemer, da det giver en omfattende vurdering af symptomer ud fra patientens perspektiv [9]. POEM udfyldes hos de yngre børn i aldersgruppen 6-11 år af deres forældre, mens POEM selvstændigt kan udfyldes hos de ældste børn i aldersgruppen.

Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er i litteraturen fastsat til 3 point for børn op til 5 år [10], hvilket fagudvalget vurderer også gælder børn op til 11 år. Fagudvalget vurderer, at 10 procentpoints forskel mellem grupperne i andelen, der opnår en forskel på 3 i POEM, er den mindste klinisk relevante forskel.

#### *Bivirkninger (adverse reactions)*

En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance, og fagudvalget vurderer, at det er kritisk effektmål.

Bivirkninger ønskes opgjort som andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at der særligt for denne gruppe af børn bør være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og der er et forventet behov for langtidsbehandling, selv om nogle børn vokser fra sygdommen. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes derfor af fagudvalget til 2 procentpoint.



Fagudvalget ønsker desuden at foretage 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 produkt-resuméet for lægemidlet.

Fagudvalget er opmærksom på, at ved brug af dupilumab til voksne er der observeret en høj forekomst af bivirkninger i form af øjenbetændelse. Derfor ønsker fagudvalget en opfølgelse over langtidsbivirkninger.

### *Livskvalitet*

Fagudvalget anser livskvalitet som et kritisk effektmål, da det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom. Livskvalitet ønskes opgjort med spørgeskemaet Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) [11]). DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til 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]. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret til 4 for DLQI [17]. Der er i litteraturen ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for CDLQI til dermatologiske sygdomme, men for børn med atopisk eksem er det foreslået at anvende 6-8 point [12]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for aldersgruppen 6-11 år bør være 6 point.

### **3.3.2 Vigtige effektmål**

#### *Episoder med opblussen*

Opblussen defineres som sygdomsforværring, der kræver optrapning eller intensivning af behandling. Fagudvalget ønsker at inddrage effektmålet for at vurdere effekten i forhold til at forebygge eller nedsætte antallet af episoder med opblussen. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 10 procentpoints forskel i andel patienter, der oplever en eller flere episoder med opblussen. Effektmålet er vurderet at være vigtigt.

## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldttekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data<sup>1</sup>. Data skal derudover stemme

---

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

## 4.1 Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor dupilumab er sammenlignet direkte med placebo:

- LIBERTY AD PEDS (NCT03345914)

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og komparator.

## 4.2 Klinisk spørgsmål 2

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af dupilumab og komparatorerne (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin). Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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



## 5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.



### Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser.
- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

### Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:



- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

## 6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7. Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser, hvilken betydning det kan have, at børn på henholdsvis 15 kg og 59 kg skal have samme dosis af lægemidlet.

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant 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/maanedstidsskriftet/2010/maanedstidsskrift\\_nr\\_8\\_august\\_2010/behandling\\_af\\_atopisk\\_eksem#](https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedstidsskriftet/2010/maanedstidsskrift_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#)
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2019.
3. 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.
4. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2006;19(2):104–7.
5. 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.
6. 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.
7. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2p1):307–14.
8. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
9. 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.
10. Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(11):1620–5.
11. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):734–59.
12. Farazi A, Jui V, Andrew F. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161.





# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

### Formand

Gabrielle Randskov Vinding  
Afdelingslæge

### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af  
Region Sjælland og Dansk Dermatologisk Selskab

### Medlemmer

Har ikke specialet

### Udpeget af

Region Nordjylland

Kan ikke udpege

Region Midtjylland

Evy Paulsen  
Overlæge

Region Syddanmark

Kati Hennele Kainu  
Overlæge

Region Hovedstaden

En patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Emma Johanna Svedborg  
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Rasmus Huan Olsen  
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Charlotte Gotthard Mørtz  
Professor, overlæge

Inviteret af formanden

## Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
2100 København Ø  
+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 11. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	16. december 2020	Godkendt af Medicinrådet.

---



# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

MEDLINE (via PubMed) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#1	Dermatitis, Atopic[mh]	Søgetermer for populationen
#2	atopic[tiab] AND (eczema[tiab] OR dermatitis[tiab])	
#3	neurodermatitis[tiab]	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	dupilumab[nm]	Søgetermer for interventionen/komparatorer
#6	dupilumab[tiab] OR Dupixent*[tiab] OR REGN668[tiab] OR REGN-668[tiab] OR SAR231893[tiab] OR SAR-23189[tiab]	
#7	Azathioprine[mh]	
#8	azathioprine[tiab] OR Immuran*[tiab] OR Imuran*[tiab] OR Imurel*[tiab]	
#9	Methotrexate[mh]	
#10	methotrexate[tiab] OR amethopterin[tiab] OR Mexate*[tiab]	
#11	Cyclosporine[mh]	
#12	ciclosporin[tiab] OR ciclosporine[tiab] OR cyclosporin[tiab] OR cyclosporine[tiab] OR sandimmun*[tiab] OR sandimmune*[tiab] OR ciqorin*[tiab] OR Neoral*[tiab]	
#13	Mycophenolic Acid[mh]	
#14	mycophenolate[tiab] OR mycophenolic[tiab] OR Cellcept*[tiab] OR Myfortic*[tiab] OR RS61443[tiab] OR RS-61443[tiab]	
#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	
#16	#4 AND #15	Søgestreng for indirekte sammenligning
#17	Child[mh:noexp]	Afgrænsning til børn/unge
#18	child*[tiab] OR pediatric[tiab] OR pediatrics[tiab] OR paediatric[tiab] OR paediatrics[tiab] OR boy[tiab] OR boys[tiab] OR girl[tiab] OR girls[tiab] OR schoolchild[tiab]	
#19	12 years[tiab] OR under 18 years[tiab]	
#20	Adolescent[mh]	
#21	adolescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR juvenile[tiab] OR youth[tiab] OR young[tiab] OR minor[tiab] OR minors[tiab] OR pubescen*[tiab]	
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	
#23	#16 AND #22	Afgrænsning til RCT (Cochrane filter)
#24	(Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	
#25	#23 AND #24	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#26	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	
#27	#25 NOT #26	Endelig søgning



CENTRAL (via Cochrane Library) <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#1	[mh "Dermatitis, Atopic"]	Søgetermer for populationen
#2	(atopic NEAR/2 (eczema OR dermatitis)):ti,ab,kw	
#3	neurodermatitis:ti,ab	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	(dupilumab OR Dupixent* OR REGN668 OR "REGN 668" OR SAR231893 OR "SAR 23189"):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen/ komparatorer
#6	[mh Azathioprine]	
#7	(azathioprine OR Immuran* OR Imuran* OR Imurel*):ti,ab,kw	
#8	[mh Methotrexate]	
#9	(methotrexate OR amethopterin OR Mexate*):ti,ab,kw	
#10	[mh Cyclosporine]	
#11	(ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporin OR cyclosporine OR sandimmun* OR sandimmune* OR ciclosporin* OR Neoral*):ti,ab,kw	
#12	[mh "Mycophenolic Acid"]	
#13	(mycophenolate OR mycophenolic OR Cellcept*OR Myfortic* OR RS61443 OR "RS 61443"):ti,ab,kw	
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	
#15	#4 AND #14	Søgestreng for indirekte sammenligning
#16	[mh ^Child]	Afgrænsning til børn/unge
#17	[mh ^Adolescent]	
#18	(child* OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR boy OR boys OR girl OR girls OR schoolchild):ti,ab,kw	
#19	("12 years" OR "under 18 years"):ti,ab,kw	
#20	(adolescen* OR teen* OR juvenile OR youth OR young OR minor OR minors OR pubescen*):ti,ab,kw	
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	
#22	#15 AND #21	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#23	("conference abstract" OR review):pt	
#24	NCT*:au	
#25	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#26	#23 OR #24 OR #25	
#27	#22 NOT #26	Endelig søgning

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)