

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
af dupilumab til
behandling af moderat til
svær atopisk eksem hos
12-17-årige

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 Baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 23. april 2020

Dokumentnummer 75191

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Anbefaling vedrørende dupilumab til moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige	3
2	Værdi for patienterne	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet	3
4	Alvorlighed	4
5	Anbefalingen betyder.....	4
6	Sagsbehandlingstid	4
7	Kontaktinformation til Medicinrådet	4
8	Versionslog	5
9	Bilag.....	6

1 Anbefaling vedrørende dupilumab til moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige

Medicinrådet anbefaler dupilumab til patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem.

Anbefalingen gælder:

- Patienter i alderen 12-17 år med moderat til 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.
- Patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk ciclosporin, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet.

Vi anbefaler dupilumab, fordi:

- Vi vurderer, at dupilumab samlet set ikke ser ud til at være dårligere end de lægemidler, man bruger i dag, og at det samlet set ser ud til at være mere sikkert end de lægemidler, man bruger i dag. Ciclosporin er det eneste lægemiddel, der er godkendt til unge patienter med atopisk eksem, dog kun til patienter som er mindst 16 år. De lægemidler, man bruger i dag, har desuden velkendte bivirkninger, heraf nogle alvorlige, og ciclosporin kan kun anvendes i op til to år i alt over en livstid. Værdien af dupilumab kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, fordi de data, der findes til at sammenligne dupilumab med øvrige lægemidler er for usikre til, at vi kan udtale os sikkert om lægemidlet.
- Sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være rimelige.

2 Værdi for patienterne

Medicinrådet vurderer, at dupilumab ikke ser ud til at være dårligere end de lægemidler, man bruger i dag, og at det samlet set ser ud til at være mere sikkert end de lægemidler, man bruger i dag.

Medicinrådet har lagt vægt på, at målene med behandling med dupilumab er at opnå reduktion af eksemets udbredelses- og sværhedsgrad samtidig med at færre oplever alvorlige bivirkninger, og at livskvaliteten ikke bliver dårligere, når man sammenligner med de lægemidler, man bruger i dag.

Kvaliteten af de data, der er for sammenligningen af dupilumab med de lægemidler, man bruger i dag, kan ikke vurderes jf. Medicinrådets metoder, da der ikke kan foretages en statistisk sammenligning hverken direkte eller indirekte. Medicinrådet har derfor været nødt til at foretage en narrativ sammenligning.

Høringen hos den lægemiddelvirksomhed, der ansøgt om at få vurderet lægemidlet, har ikke givet anledning til ændringer.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af dupilumab og den bagvedliggende protokol (bilag 1 og 2).

3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

Behandling med dupilumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med ciclosporin. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for dupilumab, men også hospitalsomkostningerne forbundet med behandling med ciclosporin er af betydning for analysens resultat. Behandlingslængden med lægemidlerne er af afgørende betydning for de inkrementelle omkostninger og er et usikkert parameter i analysen. Usikkerheden skyldes, at der kan

forekomme stor variation i behandlingstiden mellem patienterne og derfor også i omkostningen pr. patient.

Medicinrådet vurderer, at det i officielle priser vil koste ca. 54.000 kr. mere at behandle én patient med dupilumab i ti måneder end med ciclosporin, som er det eneste lægemiddel, der er godkendt til unge patienter med atopisk eksem, dog kun til patienter som er mindst 16 år.

Antallet af patienter, der kan behandles med dupilumab, forventes at stige gradvist indenfor de første år. Dermed forventes der at være ca. 11 patienter i behandling fra og med år 5 efter en anbefaling. Fra og med år 5 vil det samlet koste ca. 0,76 mio. kr. mere pr. år end behandling med ciclosporin. Patientestimatet er usikkert og der kan være flere patienter end angivet, som vil blive behandlet med dupilumab.

Lægemiddelvirksomheden har givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle meromkostninger og budgetkonsekvenser lavere end angivet.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 3).

4 Alvorlighed

Medicinrådet har ikke anvendt alvorlighedsprincippet i beslutningsgrundlaget for anbefalingen af dupilumab.

5 Anbefalingen betyder

Regionerne kan bruge dupilumab til patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem, men det er ikke nødvendigvis første valg. Anbefalingen gælder:

- Patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær AD, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemiske behandling.
- Patienter i alderen 12-17 år med svær AD, som er kandidater til systemisk ciclosporin, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet.

6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 13 uger og 3 dage på sit arbejde med dupilumab til moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige.

7 Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. april 2020	Godkendt af Medicinrådet.

9 Bilag

1. Medicinrådets vurdering af dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige, version 1.0
2. Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige , version .10
3. Sundhedsøkonomisk afrapportering

Medicinrådets vurdering af dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige

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 sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter [Håndbog for Medicinrådets proces og metode](#) vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Godkendt af Medicinrådet 18.marts 2020

Dokumentnummer 73116

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion	3
2	Begreber og forkortelser	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Atopisk eksem.....	5
3.2	Nuværende behandling	6
3.3	Dupilumab.....	7
4	Metode	8
5	Resultater	8
5.1	Litteratur.....	8
5.2	Databehandling og analyse	9
5.3	Gennemgang af studier	10
5.4	Evidensens kvalitet	13
5.5	Klinisk spørgsmål 1	13
5.5.1	Effektestimer og kategorier – dupilumab sammenlignet med placebo.....	13
5.5.2	Resultater og vurdering – dupilumab sammenlignet med komparatorer.....	16
5.5.3	Fagudvalgets konklusion – klinisk spørgsmål 1	21
5.6	Klinisk spørgsmål 2	22
5.6.1	Effektestimer og kategorier	22
5.6.2	Fagudvalgets konklusion - klinisk spørgsmål 2.....	25
6	Andre overvejelser	26
7	Relation til behandlingsvejledning.....	27
8	Referencer	28
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	30
10	Versionslog	31
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	32
12	Bilag 2: Studiekarakteristika	36
13	Bilag 3: Baselinekarakteristika	38
14	Bilag 4: Studier inkluderet i den endelige ansøgning, men ikke anvendt i vurderingen.....	41

1 Medicinrådets konklusion

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet vurderer, at værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem **ikke kan kategoriseres**, da datagrundlaget ikke tillader statistiske analyser af effekten sammenlignet med standardbehandling.

Rådet vurderer dog, at dupilumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end standardbehandling.

Klinisk spørgsmål 2

For patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling OG som har behov for hurtig indsættende virkning på grund af svær opblussen i eksemet, vurderer Medicinrådet, at værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling **ikke kan kategoriseres**, da datagrundlaget ikke tillader statistiske analyser af effekten sammenlignet med ciclosporin.

Rådet vurderer dog, at dupilumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end ciclosporin.

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.

Samlet værdi kan ikke kategoriseres: På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

2 Begreber og forkortelser

AD:	Atopisk dermatitis (eksem)
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>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i> (system til vurdering af evidens)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MCID:	<i>Minimal Clinically Important Difference</i> (mindste klinisk relevante forskel)
MTX:	Methotrexat
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OCS:	<i>Oral corticosteroids</i> (glukokortikoider)
OR:	<i>Odds ratio</i>
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
q2w:	Dosering hver anden uge
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i> (alvorlige uønskede hændelser)
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider)

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af dupilumab til moderat til svær atopisk eksem hos 12- til 17-årige er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)). Fagudvalget vurderer, at to forskellige patientpopulationer vil være kandidater til behandling med dupilumab og har derfor i Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem (12-17 år) defineret to kliniske spørgsmål:

1. Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til 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?
2. Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med ciclosporin og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, og som er kandidater til systemisk ciclosporin (dvs. hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet)?

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse beslutter Medicinrådet, om dupilumab kan anbefales som mulig standardbehandling.

3.1 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe [1]. Hos 12-17-årige optræder eksemet typisk i bøjefurer samt i hoved-hals området og på hænderne. Atopisk eksem er desuden karakteriseret ved perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtigt indsættende behandling. Opblussen kan forekomme dels som led i sygdommens naturhistorie, men også ved udsættelse for eksempelvis irriterende, allergener og bakterier eller i forbindelse med andre faktorer som stress. Opblussen forårsager kløe og rødme, som kan forværres ved kløen.

Fagudvalget definerer sværhedsgraden af atopisk eksem på følgende måder:

1. Sværhedsgraden vurderes med enten Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50), rigtig svær (50,1-72). 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].
2. Hos nogle optræder eksemet med 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. Hos unge er det svære lokaliserede eksem ofte lokaliseret til hoved-hals-området eller hænder og dermed meget synlige hudområder. Dette kan være af stor psykosocial betydning for patienten. Fagudvalget mener, at der derfor også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad, og at spørgeskemaer rettet mod livskvalitet (CDLQI) og patientens oplevede sværhedsgrad af eksemet (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) er et vigtigt supplement til vurdering af sværhedsgrad hos denne population.

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [3]. Ligeledes lider en del patienter med atopisk eksem af angst eller depression, har generelt

nedsat livskvalitet [3] og kan have øget forekomst af selvmordstanker [4]. Dette gælder også hos unge med atopisk eksem, som blandt andet oplever flovhed og afsky over deres hud og kløe, frustration, tristhed og stigmatisering samt begrænsninger i deres sociale aktiviteter, herunder skole, sport og relationer [5]. Dette er særligt udtalt ved svær lokaliseret eksem i området omkring hoved og hals samt på hænderne, hvor det har kosmetisk betydning for den unge og kan have betydelig påvirkning for den unge på grund af synligheden. Håndeksem kan desuden være en begrænsning for valg af uddannelse og erhverv. Unge med atopisk eksem har øget risiko for at udvikle håndeksem og bør derfor undgå risikoerhverv, f.eks. frisør og mekaniker.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor den inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælpeceller [6]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [7]. Hos unge forekommer atopisk eksem ofte sammen med en eller flere komorbiditeter så som astma, høfeber, kontakteksem og håndeksem [8].

Atopisk eksem optræder hos 15-20 % af børn og unge og debuterer i langt de fleste tilfælde før 5-årsalderen [1]. Hos størstedelen forsvinder eksemet i løbet af den tidlige skolealder [1]. Andelen af unge (12-16 år) med atopisk eksem (alle sværhedsgrader) i Danmark anslås på baggrund af et kohortestudie at være 6,7 % [8]. Aktuelt er der i Danmark ca. 50 patienter i alderen 12-17 år, som får systemisk behandling for atopisk eksem. Fagudvalget anslår, at der samlet er 15-30 patienter i alderen 12-17 år, som vil være kandidater til dupilumab, heraf 5-10 med svær lokaliseret atopisk eksem. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 13-16 nye tilfælde pr. år, der vil være kandidater til dupilumab.

3.2 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 som en adjuverende behandling til den øvrige behandling af atopisk eksem, da den hydrerer huden, mindsker dannelsen af revner i huden, kan dæmpe hudkløe og nedsætte 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.

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. Topikale calcineurininhibitorer (TCI, cremebehandling) kan også benyttes til vedligeholdelsesbehandling af eksem. TCI benyttes typisk til mildt eksem samt til eksem i ansigtet. TCI medfører ikke udtynding af huden, og giver ikke strækmærker eller karsprængninger sådan som TCS kan gøre [2]. TCI virker ligesom milde-moderat potente TCS. Lysterapi kan benyttes som tillægsbehandling til den topikale lokalbehandling med enten TCS eller TCI [2]. Lysterapi er dog tidskrævende og kan være svært for unge at få til at passe ind i hverdagen med skolegang og fritidsaktivitet.

Optimeret lokalbehandling forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS eller TCI som beskrevet i ovenstående.

Systemisk behandling

De systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af atopisk eksem, er methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin. Af disse er ciclosporin den eneste, der er godkendt til svær atopisk eksem. Ciclosporin er dog ikke rekommanderet til patienter under 16 år [9]. De øvrige lægemidler 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.

Såfremt lokalbehandling, eventuelt kombineret med lysterapi, har utilstrækkelig effekt, benyttes methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil til længerevarende systemisk behandling hos patienter med moderat til svær atopisk eksem, herunder også unge patienter. Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med den systemiske terapi.

Ved akut, svær opblussen kan det være nødvendigt at supplere lokalbehandling med systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin. Ciclosporin er, ligesom for kronisk eksem, også effektivt ved akut svær opblussen, da det har en hurtigt indsættende effekt i forhold til anden systemisk behandling. Grundet bivirkninger kan orale glukokortikoider kun benyttes i kortere tid (typisk mindre end en måned, men i sjældne tilfælde længere tid) og ciclosporin kun i samlet set to år pr. levetid. Ciclosporin anvendes i Danmark primært til patienter, der har svær atopisk eksem (SCORAD > 50) og/eller er svært plaget af deres eksem (DLQI > 10) og kun ved utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Det er fagudvalgets erfaring, at det kan være sværere at opnå respons på behandlingen i området omkring hoved og hals. Det vanskeliggøres yderligere af, at der kan være særlige problemer med compliance hos de unge, som i den alder ofte overtager ansvaret for egen behandling, hvor det tidligere var forældrene, der sørgede for det.

Da puberteten er en periode i livet, som er afgørende for livsvalg og personlig udvikling, er patienternes læger (dermatologer) meget opmærksomme på at få behandlet den unges eksem effektivt og hurtigt. Flere af de tilgængelige behandlinger (methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil) har begrænset effekt, og effekten er langsomt indsættende. Afprøvning af flere af disse behandlinger efter hinanden kan betyde flere måneders forsinkelse i at opnå en effekt. Ciclosporin er effektivt, men kan kun gives i en begrænset periode på grund af bivirkninger.

3.3 Dupilumab

Dupilumab er et biologisk lægemiddel, som pr. 30. januar 2018 er godkendt af Medicinrådet som mulig standardbehandling af voksne med moderat til svær atopisk eksem. Derudover er dupilumab EMA-godkendt til svær astma.

Denne vurdering gælder indikationsudvidelsen for moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige, som er kandidater til systemisk behandling.

Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling. Hvorvidt effekten af dupilumab er tilstrækkelig vurderes efter mindst tre måneders behandling, ud fra en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten. Der er traditionelt ikke blevet anvendt specifikke metoder til vurdering af effekten af den systemiske behandling, men effekten af dupilumab, der aktuelt anvendes til voksne, måles i klinikken med EASI, DLQI, POEM hver 3. måned ved kontrol.

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4- og IL-13-signalerings ved at binde specifikt til IL-4R α subunit. Dette inhiberer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske

cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved atopisk eksem. Dupilumab kan anvendes med eller uden topikal behandling.

Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller abdomen og kan som regel administreres af patienten selv efter oplæring. Alternativt kan forældre eller hjemmeplejen give den unge injektionerne.

Dosering ved kropsvægt under 60 kg: Initial dosis 400 mg (2 x 200 mg). Vedligeholdelsesdosis 200 mg hver anden uge. Dosering ved kropsvægt over 60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg). Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge [10]. Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at opnå sygdomskontrol og undgå opblussen.

Fagudvalget bemærker, at effekten af dupilumab bør evalueres efter 16 ugers behandling og seponeres ved manglende effekt. 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 patienter i aldersgruppen 12-17 år, f.eks. 6 mdr.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til patienter med atopisk eksem hos 11-17-årige beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 29. oktober 2019.

Ansøger har indsendt data til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2. Der er ikke foretaget statistiske sammenlignende analyser, da ansøger beskriver forskelle i studiepopulationen, som udelukker sådanne analyser. Derfor er der foretaget narrative sammenligninger for de enkelte effektmål.

5 Resultater

5.1 Litteratur

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning som beskrevet i protokollen. Da der ikke blev fundet studier på komparatorerne hos unge i aldersgruppen 12-17 år, blev det besluttet, i samråd med Medicinrådets sekretariat, at udvide søgningen til også at omfatte voksne. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Ansøgers litteratursøgning er udført den 6. november 2019, hvilket resulterede i identifikation af 215 publikationer. Ansøger har efterfølgende identificeret en yderligere publikation udgivet den 7. november 2019, hvorfor i alt 216 publikationer blev identificeret. Af disse blev 13 studier inkluderet af ansøger til at besvare de to kliniske spørgsmål stillet i protokollen. De 13 studier fremgår af bilag 4. Fagudvalget har gennemgået studie- og baselinekarakteristika for studierne og har udvalgt de studier, der bedst besvarer de kliniske spørgsmål med hensyn til population, komparatorer og effektmål. Tabel 1 viser en oversigt over de studier, som fagudvalget har anvendt i vurderingen af dupilumab.

Table 1: oversigt over inkluderede studier

Publikation	Navn og studietype	Intervention	Komparator	Dato for studie (start - afslutning)	Anvendt i vurderingen (aldersgruppe)
Simpson EL et al. <i>Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial.</i> JAMA Dermatol. 2019[11]	LIBERTY AD ADOL Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III	Dupilumab	Placebo	Marts 2017-juni 2018	Klinisk spørgsmål 1 og 2 (12-17 år)
de Bruin-Weller M et al. <i>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).</i> Br J Dermatol. 2018 [12]	LIBERTY AD CAFE Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe multicenter, fase III	Dupilumab	Placebo	Januar 2016-marts 2017	Klinisk spørgsmål 1 (over 18 år)
Blauvelt A et al. <i>Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial.</i> Lancet. 2017[13]	LIBERTY AD CHRONOS Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III	Dupilumab	Placebo	September 2014-oktober 2016	Klinisk spørgsmål 1 (subgruppen der tidligere har været behandlet med ciclosporin) Klinisk spørgsmål 2 (hele populationen) (over 18 år)
Schram ME et al. <i>J. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema.</i> Allergy Clin Immunol. 2011 [14]	Randomiseret, enkeltblindet, parallelgruppe	Methotrexat	Azathioprin	Juli 2009-december 2010	Klinisk spørgsmål 1 (over 18 år)
Goujon C et al. <i>Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial.</i> J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 [15]	Randomiseret, enkeltblindet, parallelgruppe, multicenter, non-inferioritet, fase III	Methotrexat	Ciclosporin	December 2008-april 2012	Klinisk spørgsmål 1 og 2 (over 18 år)

5.2 Databehandling og analyse

Det har ikke været muligt for ansøger at foretage statistiske analyser til sammenligning mellem dupilumab og komparatorerne. Ansøger har derfor foretaget narrative sammenligninger af dupilumab versus henholdsvis azathioprin, methotrexat og ciclosporin. Ansøger har desuden indsendt direkte analyser for dupilumab sammenlignet med placebo.

I nogle af studierne er effektmålene opgjort anderledes end defineret i protokollen. Eksempelvis er EASI opgjort som en gennemsnitlig forbedring i pointscore i stedet for andel, der opnår 75 % forbedring. For at kunne sammenligne effekten af dupilumab, methotrexat, azathioprin og ciclosporin har fagudvalget medtaget supplerende opgørelser af de i protokollen definerede effektmål.

Fagudvalget vurderer, at det indleverede datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske værdi af dupilumab. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af databearbejdning foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

5.3 Gennemgang af studier

Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for alle studier inkluderet i den endelige ansøgning fremgår af den endelige ansøgning. I bilag 2 og 3 fremgår studie- og baselinekarakteristika for de studier, som fagudvalget har inddraget i vurderingen, herunder en kort begrundelse for fravalgte studier. Fagudvalget vil i vurderingen af klinisk spørgsmål 1 lægge vægt på følgende studier: ADOL, CAFE, CHRONOS, Schram 2011 og Goujon 2018, jf. Tabel 1.

Vurderingen af klinisk spørgsmål 2 er baseret på data fra ADOL-, CHRONOS- og Goujon-studiet (methotrexat versus ciclosporin). CAFE-studiet bliver af fagudvalget ikke betragtet som relevant for besvarelse af klinisk spørgsmål 2, eftersom patienterne i studiet ikke er kandidater til ciclosporin (enten tidligere utilstrækkelig effekt eller bivirkninger til ciclosporin eller kontraindikation).

For disse studier er herunder beskrevet de karakteristika, som fagudvalget finder særligt relevante i forhold til vurderingen af den kliniske værdi.

Karakteristika

Dupilumabstudier

Datagrundlaget udgøres af tre randomiserede dobbeltblindede studier (ADOL, CAFE, CHRONOS). De randomiserede studier anvendte fast dosering og alle havde to interventionsarme med forskelligt administrationsinterval (hver, hver anden, hver fjerde uge). I vurderingen af dupilumab vil kun resultater for den godkendte dosering blive anvendt (dvs. fast dosering 200 mg/300 mg hver anden uge, q2w). For alle studierne er data for ITT-populationen anvendt. Studierne har en opfølgningstid på mellem 12 og 52 uger.

Komparatorstudier

Datagrundlaget udgøres af to randomiserede enkeltblindede studier med en opfølgningstid på henholdsvis 12 (Schram 2011) og 24 uger (Goujon 2018). Studierne sammenligner effekten af methotrexat med henholdsvis azathioprin og ciclosporin.

Population (sammenlignelighed med øvrige studier og dansk population)

Dupilumabstudier

ADOL: Studiet inkluderer patienter i aldersgruppen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem.

- Det er ikke et krav, at patienterne tidligere har haft utilstrækkelig effekt af systemisk behandling. Dog har ca. en fjerdedel af patienterne i studiet tidligere været i systemisk behandling. Dette adskiller sig fra populationen til klinisk spørgsmål 1, defineret i protokollen. Derfor kan resultaterne fra studiet potentielt overestimere effekten af dupilumab hos denne population.
- Patienterne måtte kun anvende fugtighedscremer som supplerende behandling i studieperioden, men ikke TCS. Dette adskiller sig fra populationen til klinisk spørgsmål 1 og 2, defineret i protokollen, da de samtidig skal være i optimeret lokalbehandling. Det vurderes, at manglen på anvendelse af TCS potentielt kan overestimere effekten af dupilumab.
- Patienterne har ved baseline gennemsnitligt en lidt større sværhedsgrad af eksemet end de øvrige dupilumabstudier (på trods af, at patienterne per definition havde moderat-svær eksem), hvilket kan være med til at underestimere effekten af dupilumab for populationen i klinisk spørgsmål 1.

- En meget høj andel i studiet har fødevareallergi i forhold til forventet i den danske population. Denne forskel kan skyldes definitionen af fødevarerallergi, som i Danmark kræver provokationstest og ikke blot en positiv prikttest eller specifik IgE, som er standard i nogle lande. Det er uklart, hvilken betydning dette har for sammenligneligheden mellem studierne og i forhold til populationen defineret i protokollen.
- Det var tilladt at anvende akut behandling (systemisk behandling, TCI eller TCS) ved opblussen. Patienter, der benyttede sig heraf, blev defineret som ”non-responders” og var ikke længere i studiet. Dog blev de manglende data for disse patienter imputeret, det vil sige, at der blev antaget en værdi for de manglende data, hvilket potentielt er en fejlkilde for resultaterne.

Fagudvalget vurderer, at ADOL-studiet kan anvendes i vurderingen af dupilumab. Aldersgruppen tilsvarende den i protokollen definerede population. Dog er patienterne i studiet mindre behandlingsrefraktære (de fleste af patienterne havde ikke tidligere fået en systemisk behandling), og de blev ikke behandlet med TCS under studiet, hvilket i begge tilfælde kan overestimere effekten af dupilumab til den i protokollen definerede population til klinisk spørgsmål 1.

CAFE: Studiet omhandler voksne med svær atopisk eksem.

- Patienterne har tidligere haft utilstrækkelig effekt af ciclosporin eller intolerance eller kontraindikation herfor.
- 78 % af patienterne har tidligere modtaget systemisk behandling (67 % var ciclosporin).
- Patienterne anvendte TCS samtidig med dupilumab eller placebo under studiets forløb.
- Selvom svær eksem var et inklusionskriterie, så var sværhedsgraden (målt ved bl.a. EASI og SCORAD) ved baseline sammenlignelig med studier, som både inkluderede patienter med moderat og svær eksem.
- Det var tilladt at anvende akut behandling (potente-meget potente TCS, TCI eller systemisk behandling) ved opblussen. De patienter, der benyttede sig af det, blev defineret som ”non-responders” og var ikke længere i studiet. Dog blev de manglende data for disse patienter imputeret. Det vil sige, at der blev antaget en værdi for de manglende data, hvilket potentielt er en fejlkilde for resultaterne.
- Aldersgruppen tilsvarende ikke den i protokollen definerede population (median alder ved baseline var 38 år).

Fagudvalget vurderer, at CAFE er det studie, som stemmer bedst overens med populationen til klinisk spørgsmål 1, defineret i protokollen, til trods for at det er voksne patienter.

CHRONOS: Studiet inkluderede voksne patienter med moderat til svær atopisk eksem.

- Patienterne havde tidligere haft utilstrækkelig respons af TCS.
- Tidligere utilstrækkelig effekt af systemisk behandling var ikke et inklusionskriterie, men 19 % havde tidligere modtaget en systemisk behandling.
- Patienterne anvendte TCS samtidig med dupilumab eller placebo under studiets forløb. Da patienterne imidlertid tidligere havde haft utilstrækkeligt respons af TCS, vurderer fagudvalget, at TCS ikke vil have en betydelig indvirkning på resultaterne.
- Der var en høj andel af asiater (26 %) i studiet, hvilket er en større andel end forventet i den danske population. Det er fagudvalgets erfaring, at disse patienter generelt har sværere ved at opnå tilstrækkelig effekt af behandling, og det forventes derfor at give en lille underestimering af effekten af dupilumab.
- Det var tilladt at anvende akut behandling (topikal og systemisk behandling, lysterapi) ved opblussen – dog først efter to ugers behandling i studiet.

- Aldersgruppen tilsvarende ikke den i protokollen definerede population (median alder ved baseline var 34-40 år).

Fagudvalget vurderer ud fra ovenstående, at CHRONOS-studiet stemmer dårligt overens med populationen til klinisk spørgsmål 1, defineret i protokollen. CHRONOS har imidlertid en subgruppeanalyse af patienter, der tidligere har haft utilstrækkelig effekt af ciclosporin eller intolerance eller kontraindikation herfor (21 patienter). Denne population minder om populationen i CAFE-studiet, men med længere opfølgningstid (52 uger). Denne vil fagudvalget medtage i vurderingen af dupilumab i klinisk spørgsmål 1, for at supplere resultaterne fra CAFE-studiet.

Komparatorstudier

Schram: Studiet inkluderede patienter over 18 år med svær atopisk eksem.

- Patienterne havde tidligere utilstrækkelig effekt af ciclosporin eller intolerance eller kontraindikation herfor.
- Andelen af patienter, der tidligere havde modtaget ciclosporin, var ikke opgivet, hvilket gør det vanskeligt at afgøre, hvorvidt populationen er sammenlignelig med CAFE-studiet og med danske patienter, der ville være kandidater til dupilumab. Tidligere behandling med methotrexat og/eller azathioprin 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 methotrexat og azathioprinarmene, som anvendte OCS.
- Patienterne havde ved baseline en lavere sværhedsgrad af eksem sammenlignet med CAFE-studiet, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten af methotrexat og azathioprin i forhold til effekten af dupilumab.
- Aldersgruppen tilsvarende ikke den i protokollen definerede population (Gennemsnitsalder ved baseline var 37-43 år).

Fagudvalget vurderer, at studiet er det af methotrexatstudierne, som stemmer bedst overens med populationen til klinisk spørgsmål 1, defineret i protokollen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra Schram-studiet, med ovennævnte forbehold, kan anvendes i en narrativ sammenligning af henholdsvis methotrexat og azathioprin i forhold til dupilumab.

Goujon: Studiet inkluderede patienter over 18 år med moderat til svær atopisk eksem.

- 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 methotrexat og ciclosporin i forhold til effekten af dupilumab i CAFE-studiet.
- 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 methotrexat og ciclosporin 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).
- Fagudvalget bemærker, at patienterne havde en markant lavere sværhedsgrad af eksem sammenlignet med CAFE, CHRONOS og ADOL-studiet, hvilket kan medvirke til en overestimering af effekten af methotrexat og ciclosporin i forhold til effekten af dupilumab.
- Aldersgruppen tilsvarende ikke den i protokollen definerede population (median alder ved baseline var 32-33 år).

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra Goujon-studiet, med ovennævnte forbehold, kan anvendes i en narrativ sammenligning af henholdsvis methotrexat og ciclosporin i forhold til dupilumab.

5.4 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 dupilumabstudierne, som er randomiserede og blindede. 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 en narrativ sammenligning.

5.5 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til 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?

5.5.1 Effektestimater og kategorier – dupilumab sammenlignet med placebo

Ansøger har indsendt beregninger af effektforskelle for de i protokollen definerede effektmål - dog kun for dupilumab sammenlignet med placebo, da det ikke var muligt for dupilumab sammenlignet med komparatorerne. Det bedste datagrundlag er således for dupilumab sammenlignet med placebo. Derfor har fagudvalget valgt, at data for denne sammenligning skal præsenteres for at få et fyldestgørende grundlag for vurdering af værdien af dupilumab.

Nedenfor følger fagudvalgets vurderinger baseret på de effektforskelle mellem dupilumab og placebo, der er angivet i Tabel 2. Data er præsenteret for alle de studier, som ansøger har identificeret, men fagudvalget lægger mest vægt på ADOL og CAFE som beskrevet i afsnit 5.3.

Tabel 2: oversigt over resultater (absolutte og relative forskelle) for dupilumab 300 mg q2w versus placebo (resultater er fra uge 16 med mindre andet fremgår).

Effektmål	Måleenhed	ADOL		SOLO 1 og 2		CAFE		CHRONOS	
		Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]	Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]	Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]	Absolut forskel [95 % CI]	Relativ forskel [95 % CI]
Eksem udbredelses- og sværheds-grad	Andel patienter med 75 % reduktion på EASI-skala	33,2 [21,1; 45,4]	5,03 [2,37; 10,71]	34,4 [28,9; 40,0]	-	32,99 [20,41; 45,57]	2,11 [1,53; 2,93]	46,0 [35,7; 55,7]	2,97 [2,34; 3,77]
	Andel patienter med 75 % reduktion på EASI-skala efter 52 uger i subgruppen som tidligere har fået ciclosporin.	-	-	-	-	-	-	33,74 [10,18; 57,30]	2,81 [1,44; 5,50]
	Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala	-	-	-	-	40,43 [28,24; 52,61]	2,56 [1,81; 3,62]	-	-
Eksem udbredelses- og sværheds-grad, patientrapporteret	POEM: andel der opnår en ændring på mindst 3 point.	53,89 [41,72; 66,06] ¹	6,66 [3,38; 13,13]	-	-	41,91 [30,23; 53,58] ¹	2,00 [1,57; 2,53]	41 [30,9; 50,1] ¹	2,10 [1,76; 2,51]
Bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger	-1,11 [-5,02; 2,80] ²	0,52 [0,05; 5,60]	-	-	0,02 [-3,60; 3,63] ²	1,01 [0,14; 7,04]	-	-
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI/DLQI	CDLQI: -3,4 [-5,0; -1,8]	-	-4,9 [-5,8; -4,1]	-	DLQI: -5,0 [-6,3; -3,7]	-	DLQI: -4,2 [-5,4; -3,0]	-
Kløe	Andel af patienter der opnår en ændring på mindst 3 på NRS	39,4 [26,9; 51,8]	5,18 [2,58; 10,39]	33,8 [28,1; 39,5]	-	31,46 [19,08; 43,83] ⁴	3,20 [1,85; 5,55]	37,9 [27,6; 48,3]	2,37 [1,88; 2,97]
	Andel af patienter der opnår en ændring på mindst 3 på NRS efter 52 uger i subgruppen der tidligere har fået ciclosporin	-	-	-	-	-	-	29,06 [6,11; 52,01]	3,11 [1,38; 6,99]
Episoder med opblussen	Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen	-6,41 [-18,83; 6,00] ³	0,74 [0,41; 1,33]	-	-	-7,34 [-15,69; 1,01] ³	0,50 [0,23; 1,13]	-32,4 [-42,2; 22,6] ⁵	0,34 [0,21; 0,55]

¹Proportion with ≥ 3 points improvement was not reported, thus the proportion of patients with ≥ 6 (ADOL) or ≥ 4 (CAFE) points improvement are included instead.

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

³Reported 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.

⁴Proportion with ≥ 3 points improvement in pruritus NRS was not reported, thus the proportion with ≥ 4 points improvement is included instead.

⁵AD 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.

-, not applicable; AD, atopic dermatitis; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; ITT, intention-to-treat; LS, least square; NRS, numeric rating scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SAE, serious adverse event; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis.

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (Kritisk)

Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på EASI-skala

I ADOL og SOLO, hvor samtidig TCS ikke var tilladt, er der ca. 33 procentpoint flere, der opnår 75 % reduktion på EASI-skalaen efter 16 ugers behandling med dupilumab sammenlignet med placebo (ca. 63 vs. 30 %). I CAFE, hvor samtidig TCS blev anvendt, sås tilsvarende værdier, men for en mere behandlingsrefraktær population. I CHRONOS-studiet, hvor samtidig TCS blev anvendt, er det ca. 46 procentpoint flere (ca. 69 vs. 23 %). Den større effekt af dupilumab i CHRONOS ift. CAFE kan skyldes, at patienterne i CHRONOS var mindre behandlingsrefraktære. I subgruppen i CHRONOS, som tidligere har fået ciclosporin, er der 34 procentpoint flere der har opnået 75 % reduktion i EASI-score efter 52 ugers behandling. Dette indikerer en langtidseffekt af dupilumab hos den behandlingsrefraktære population.

Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala

I CAFE-studiet er der ca. 40 procentpoint flere, der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skalaen med dupilumab sammenlignet med placebo (66 vs. 26 %).

POEM: andel der opnår en ændring på mindst 3 point

I to studier (CAFE og CHRONOS) er der ca. 42 procentpoint flere, der opnår en ændring på mindst 4 point i POEM-spørgeskemaet sammenlignet med placebo (84 vs. 42 % og 77 vs. 37 %). I ADOL-studiet er der 54 procentpoint flere, der opnår 6 points ændring sammenlignet med placebo (63 vs. 10 %).

For alle tre mål for *eksem udbredelses- og sværhedsgrad* ses en betydelig effekt af dupilumab i forhold til placebo. Der ses også en effekt i placebogrupperne, som i CAFE og CHRONOS til dels afspejler effekten af TCS. Fagudvalget vurderer derudover, at effekten i placebogruppen afspejler en øget opmærksomhed hos patienterne på at optimere lokalbehandling med fugtighedscremer som følge af studiedeltagelsen.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab har en markant bedre effekt på eksem udbredelses- og sværhedsgrad end placebo efter hhv. 16 og 52 ugers behandling.

Livskvalitet (Kritisk)

Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI/DLQI

Alle dupilumabstudierne rapporterede data for livskvalitet målt med CDLQI/DLQI, målt som en ændring fra baseline sammenlignet med placebo. Studierne viste, at patienterne, der blev behandlet med dupilumab, i gennemsnit reducerede deres score mellem 3 og 5 point mere end patienter i placebogruppen. For CAFE, CHRONOS og SOLO var forskellen på mindst 4 point og dermed klinisk relevante, som defineret i protokollen. Når der tages højde for usikkerheden (konfidensintervallerne), er det dog kun resultaterne fra SOLO-studierne, der med sikkerhed kan siges at være klinisk relevante.

Fagudvalget vurderer, at dupilumab sandsynligvis har en effekt på livskvalitet, sammenlignet med placebo.

Kløe (Vigtigt)

Andel af patienter der opnår en ændring på mindst 3 på NRS

Alle fire studier viser, at der med dupilumab er 30-40 procentpoint flere, der opnår mindst 3 points forbedring af kløe på en skala fra 0-10 (NRS) sammenlignet med placebo (ADOL: 49 vs. 9 %, SOLO: 49 vs. 15, CAFE: 46 vs. 14 % og CHRONOS: 66 vs. 28 %). CHRONOS-studiet rapporterer også resultatet for subgruppen af patienter, som tidligere havde modtaget behandling med ciclosporin, hvor ca. 30 procentpoint flere patienter opnåede mindst 4 points ændring (43 vs. 14 %).

Fagudvalget vurderer, at dupilumab har en markant bedre effekt på kløe end placebo.

Episoder med opblussen (Vigtigt)

Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen

ADOL og CAFE viser ingen signifikant forskel efter 16 ugers behandling med dupilumab sammenlignet med placebo (18 vs. 25 % og 8 vs. 15 %). CHRONOS viser, at der efter 52 ugers behandling er 32 procentpoint færre, der oplever episoder med opblussen ved behandling med dupilumab sammenlignet med placebo (17 vs. 49 %).

Fagudvalget vurderer, at der sandsynligvis er en effekt af dupilumab på opblussen, sammenlignet med placebo efter 52 ugers behandling.

5.5.2 Resultater og vurdering – dupilumab sammenlignet med komparatorer

Som beskrevet i afsnit 5.3 har fagudvalget vurderet, at effekten af dupilumab for klinisk spørgsmål 1 sammenlignet med standardbehandling bedst kan vurderes ud fra fem af de studier, som ansøger har indsendt data for: ADOL, CAFE, CHRONOS (subgruppen der tidligere har fået ciclosporin), Schram 2011 og Goujon 2018. Disse studier er dem, der er bedst sammenlignelige med hinanden og med danske forhold. Studierne giver fagudvalget et grundlag for at sammenholde effekten af dupilumab med henholdsvis methotrexat, azathioprin og ciclosporin. Yderligere giver ADOL- og CAFE-studierne grundlag for at vurdere effekten af dupilumab sammenlignet direkte med placebo hos hhv. de 12-17-årige (ADOL) og hos en behandlingsrefraktær, voksen population (CAFE), hvilket tilsammen kan estimere den forventede effekt i den danske population, der vurderes at være kandidater til behandling med dupilumab.

Som beskrevet i afsnit 5.3 har fagudvalget valgt at inddrage data fra studierne, selv om de er opgjort anderledes end defineret i protokollen for bedre at kunne sammenligne effekten af dupilumab og komparatorerne på tværs af studierne. For hvert effektmål er der angivet tabeller med de data, der ligger til grund for fagudvalgets vurdering.

Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (Kritisk)

Tabel 3: estimater for EASI-score, procentvis ændring fra baseline. Effektmålet er opgjort anderledes end defineret i protokollen, men er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL dupilumab q2w, n = 82 placebo, n = 85		CAFE dupilumab q2w + TCS, n = 107 placebo + TCS, n = 108		GOUJON 2018 methotrexat (MTX), n = 50 cyclosporin (CsA), n = 47		SCHRAM 2011 methotrexat (MTX), n = 20 azathioprine (AZA), n = 22	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
EASI score percent change from baseline week 12, %*	-	-	-	-	MTX	31,7	MTX	62,4
	-	-	-	-	CsA	62,6	AZA	56,6
EASI score percent change from baseline week 16, % (SE)	Dupilumab	-65,9 (4,0)	Dupilumab	-79,8 (2,59)	MTX	-57,0 (SD 27,6)	-	-
	Placebo	-23,6 (5,5)	Placebo	-46,6 (2,76)	CsA	-68,2 (SD 23,9)	-	-

*Beregnet ud fra baselinescore og reduktion fra baseline ved uge 12 (MTX: -17.4 (-22.8; -12.0), AZA: -17.2 (-23.1; -11.3).

Procentvis ændring af EASI-score: Fagudvalget har baseret vurderingen på den procentvise ændring af EASI-scores, da studiepopulationerne havde forskellige EASI baselinescores (i CAFE: median ca. 31, mens gennemsnittet i henholdsvis ADOL, Schram og Goujon var ca. 35, ca. 29 og ca. 19, se bilag 2). Dette er rapporteret ved henholdsvis uge 12 (Goujon, Schram) og uge 16 (CAFE, ADOL, Goujon). Den største reduktion i EASI-score ses i CAFE-studiet, hvor patienter, der blev behandlet med dupilumab, havde ca. 80 % lavere score efter 16 uger, og placebogruppen havde ca. 47 % reduktion. I ADOL-studiet var det tilsvarende ca. 66 % for patienter behandlet med dupilumab og ca. 24 % i placebogruppen. Den større effekt

hos den behandlingsrefraktære population i CAFE-studiet kan skyldes samtidig brug af TCS, hvilket forventes at bidrage til effekten. I Goujon-studiet gav ciclosporin ca. 63 og 68 % reduktion i EASI-score, mens methotrexat gav ca. 32 og 57 %, ved henholdsvis uge 12 og 16. Estimerne fra Goujon-studiet er potentielt overestimerede i forhold til CAFE, da populationen havde lavere sværhedsgrad af eksem ved baseline og ikke var behandlingsrefraktær overfor systemisk behandling (der var ikke krav om tidligere utilstrækkelig effekt af systemisk behandling). Effekten af methotrexat ser ud til at være større baseret på Schram-studiet, hvor methotrexat ved 12 uger giver ca. 62 % reduktion, mens azathioprin giver ca. 57 % reduktion. Dette er imidlertid baseret på en meget lille patientpopulation. Derudover var initial dosis og regler for dosisøgning af methotrexat forskellig i de to studier.

For alle estimerne er der usikkerheder, og studierne er ikke fuldstændigt sammenlignelige, som beskrevet i afsnit 5.3. Fagudvalget vurderer på de foreliggende data, at effekten af dupilumab målt som reduktion af EASI-score er mindst lige så god som ciclosporin og bedre end methotrexat og azathioprin.

Tabel 4: estimater for SCORAD-50. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS,</i> <i>n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX), n = 20</i> <i>azathioprine (AZA), n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
Proportion with SCORAD-50 at week 12, %, [CI 95 %]	-	-	-	-	MTX	19,4	MTX	40,0 (18,5; 61,5)
	-	-	-	-	CsA	51,2	AZA	45,5 (24,6; 66,3)
Proportion with SCORAD-50 at week 16, % [95 % CI]	-	-	Dupilumab	66,4 [57,4; 75,3]	MTX	42,9 (24,5; 61,2)	-	-
	-	-	Placebo	25,9 [17,7; 34,2]	CsA	61,8 (45,4; 78,1)	-	-
SCORAD percent change form baseline week 12, % (SD)	-	-	-	-	-	-	MTX	-42 (18)
	-	-	-	-	-	-	AZA	-39 (25)
SCORAD percent change form baseline week 16, % (SE)	Dupilumab	-51,6 (3,2)	Dupilumab	-62,4 (2,48)	MTX	-43,3 (SD 17,3)		
	Placebo	-17,6 (3,8)	Placebo	-29,5 (2,55)	CsA	-54,8 (SD 23,2)		

SCORAD-50: Andelen af patienter, der har opnået 50 % reduktion på SCORAD-skalaen efter 16 uger er omtrent det samme for dupilumab (CAFE) og ciclosporin (henholdsvis 66 og 62 %), mens det for methotrexat er ca. 43 % (Goujon 2018). Nogenlunde samme andel (40 %) er opnået med methotrexat efter 12 uger i Schram-studiet, mens det for azathioprin er 46 %.

Den procentvise reduktion i SCORAD er efter 16 uger ca. 62 % ved behandling med dupilumab i CAFE-studiet, mens ADOL og Goujon viser en reduktion på ca. 52 og 55 % for henholdsvis dupilumab og ciclosporin.

Effekten af ciclosporin kan være overestimeret i forhold til dupilumab, da populationen i Goujon (ciclosporin) havde lavere sværhedsgrad af eksem og var mindre behandlingsrefraktær end populationen i CAFE.

Den større effekt hos den behandlingsrefraktære population i CAFE i forhold til ADOL kan skyldes samtidig brug af TCS i CAFE studiet, hvilket forventes at bidrage til effekten. Methotrexat og azathioprin viser nogenlunde samme procentvise reduktion af SCORAD efter 12 uger, henholdsvis 42 og 39 % i Schram-studiet. Samme resultat (43 %) opnås for methotrexat efter 16 uger i Goujon-studiet.

For alle estimerne er der usikkerheder, og studierne er ikke fuldstændigt sammenlignelige, som beskrevet i afsnit 5.3. Fagudvalget vurderer på de foreliggende data, at effekten af dupilumab målt ved SCORAD er

mindst lige så god som ciclosporin og bedre end methotrexat og azathioprin.

Tabel 5: estimater for POEM. Effektmålet er opgjort anderledes end defineret i protokollen, men er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS, n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX), n = 20</i> <i>azathioprine (AZA), n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
POEM, mean change from baseline at week 12 [95% CI]	Dupilumab	-10,5 (aflæst fra graf)	-	-	MTX	-6,9 [-12,5; -1,3]
	Placebo	-4,2 (aflæst fra graf)	-	-	AZA	-7,9 [-11,1; -4,7]
POEM score, mean change from baseline week 16 (SE) [95 % CI]	Dupilumab	-10,1 [-11,7; -8,5]	Dupilumab	-11,9 (0,6)	-	-
	Placebo	-3,8 [-5,8; -1,8]	Placebo	-4,3 (0,62)	-	-

POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline: Efter 12 og 16 uger er POEM-scores gennemsnitligt reduceret med ca. 10 point ved behandling med dupilumab i ADOL-studiet. CAFE-studiet viser en lidt bedre effekt (ca. 12 point), som fagudvalget tilskriver, at patienterne blev behandlet med TCS samtidig med dupilumab. Efter 12 uger er reduktionen med henholdsvis methotrexat og azathioprin ca. 7 og 8 point. Baseline POEM-score var sammenlignelig på tværs af ADOL (dupilumab) og Schram (methotrexat og azathioprin), men populationen i Schram var mere behandlingsrefraktær end i ADOL.

Fagudvalget vurderer, at det er vanskeligt at differentiere eventuelle effektforskelle målt ved POEM mellem de tre behandlinger.

Bivirkninger (Kritisk)

Tabel 6: estimater for bivirkninger. Effektmålet er opgjort anderledes end defineret i protokollen, men er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS, n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		CHRONOS 2017 <i>Dupilumab q2w + TCS, n = 106</i> <i>Placebo qw + TCS, n = 315</i>		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX), n = 20</i> <i>azathioprine (AZA), n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
SAE, proportion at week 12, % [95 % CI]	-	-	-	-	-	-	-	-	MTX	0 [0; 15]
	-	-	-	-	-	-	-	-	AZA	0 [0; 13,6]
SAE, proportion at week 16, % [95 % CI]	Dupilumab	0,0 [0,0; 3,7]	Dupilumab	1,9 [0,0; 4,4]	-	-	-	-	-	-
	Placebo	1,2 [0,0; 3,5]	Placebo	1,9 [0,0; 4,4]	-	-	-	-	-	-
SAE, proportion at week 24, % [95 % CI]	-	-	-	-	-	-	MTX	0 [0; 6,0]	-	-
	-	-	-	-	-	-	CsA	2,1 [0; 6,3]	-	-
SAE, proportion at week week 52, % (n/N)	-	-	-	-	Dupilumab	4,5 (5/110)	-	-	-	-
	-	-	-	-	Placebo	6,9 (22/315)	-	-	-	-

Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger

Ansøger har indsendt estimater for uønskede hændelser, da der ikke findes opgørelser for bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at disse resultater er tilstrækkelige til at vurdere bivirkningerne ved dupilumab på kort sigt. I samtlige inkluderede studier findes en meget lille forekomst af alvorlige uønskede hændelser. I flere af

studierne er der ingen rapporterede alvorlige uønskede hændelser. I dupilumabstudierne er der ikke nogen forskel mellem dupilumab og placebo.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget efterspurgte data med henblik på en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne for henholdsvis dupilumab og komparatorerne. Til dette anvendes især produktresuméerne for de forskellige lægemidler.

Dupilumab: Bivirkningsdata for dupilumab er baseret på i alt 1.689 patienter fra dupilumabstudier. Der ses ingen forskel i bivirkningsprofilen for unge (data fra ADOL- og OLE-studierne) sammenlignet med voksne.

De mest almindelige bivirkninger ved dupilumab ($\geq 1/10$) var hovedpine, konjunktivitis, øjenlågsbetændelse, kløe i øjnene, oral herpes, samt hudirritation ved injektionsstedet. Fagudvalget er enig med ansøger i, at konjunktivitis til dels kan skyldes selve atopisk eksem sygdommen, da det også ses i placebogrupe. Konjunktivitis forekommer ikke i dupilumabstudier for bl.a. astma. Dog understreger fagudvalget, at der ses en øget forekomst af konjunktivitis hos patienter behandlet med dupilumab sammenlignet med placebo, hvorfor selve behandlingen med dupilumab også må antages at have en effekt på forekomsten af konjunktivitis. Fagudvalget bemærker, at de i klinikken ser flere voksne patienter i behandling med dupilumab få konjunktivitis, end de havde forventet ud fra dupilumabstudierne. Fagudvalget vurderer, at konjunktivitis er en håndterbar bivirkning, da alle tilfælde er milde til moderate, og generelt responderer på behandling. Fagudvalget vurderer, at behandling med dupilumab generelt er veltolereret, og at bivirkningsprofilen er acceptabel – også for unge.

Komparatorer: Samtlige komparatorer har været anvendt gennem mange år, og dermed har man stor erfaring med bivirkninger heraf. Da samtlige komparatorer potentielt er toksiske, kræves hyppig monitorering. Der foreligger ingen data på bivirkninger for komparatorerne i populationen i alderen 12-17 år, eftersom de ikke er godkendt til denne aldersgruppe (dog med undtagelse af ciclosporin, som er godkendt ned til 16 år, jf. protokollen).

Fagudvalget bemærker, at bivirkninger og toksicitet for ciclosporin 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 ciclosporin. Risiko for nyrepåvirkning og potentielt nyresvigt gør, at ciclosporin er et mindre attraktivt behandlingsvalg. Især til teenagere, hvor compliance til eksempelvis kontrolblodprøver kan være svingende.

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

Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader (også for voksne)

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag til at vurdere langtidsbivirkningerne ved behandling med dupilumab, idet den længste opfølgningstid i studierne er et år (CHRONOS og OLE-studiet), hvilket er for kort tid til at vurdere langtidsbivirkninger. Årsagerne er uddybet i bilag 4.

Fagudvalget er interesseret i at se nærmere på bivirkninger relateret til langtidsbehandling, når sådanne data foreligger, uanset hvilken aldersgruppe de måtte angå.

Livskvalitet (Kritisk)

Tabel 7: estimater for livskvalitet. Effektmålet er opgjort som defineret i protokollen.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS, n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
CDLQI/DLQI, mean change from baseline at week 16, [95 % CI]	Dupilumab	-8,5 [-9,5; -7,5]	Dupilumab	-9,5 [-10,4; -8,6]	MTX (n = 28)	-7.2
	Placebo	-5,1 [-6,3; -3,9]	Placebo	-4,5 [-5,5; -3,5]	CsA (n = 34)	-8.9

Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI/DLQI

Fagudvalget vurderer, at baseline CDLQI/DLQI-score var sammenlignelig i de tre studier, og at effekten på livskvalitet derfor kan vurderes ud fra den gennemsnitlige ændring fra baseline. Ved behandling med henholdsvis dupilumab (ADOL og CAFE) og ciclosporin (Goujon) var der en forbedring af livskvalitet på ca. 9 point efter 16 uger. For methotrexat (Goujon) var det ca. 7 point og placebo ca. 5 point (ADOL og CAFE). Der er dog stor usikkerhed om estimaterne, hvilket betyder, at der ikke kan påvises en klinisk relevant forskel mellem dupilumab og henholdsvis ciclosporin og methotrexat.

Fagudvalget havde forventet en større effekt på livskvalitet ved behandling med dupilumab, men vurderer at ingen af behandlingerne forringer livskvaliteten.

Kløe (Vigtigt)

Tabel 8: estimater for kløe. Effektmålet er opgjort anderledes end defineret i protokollen, men er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX), n = 20</i> <i>azathioprine (AZA), n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result
Pruritus (NRS) mean change from baseline week 16 (SE)	Dupilumab	3,7 (0,3)	-	-
	Placebo	1,5 (0,3)	-	-
Pruritus (VAS) mean change at week 12, [95 % CI]	-	-	MTX	-2,5 [-3,5; -1,5]
	-	-	AZA	-2,6 [-3,5; -1,7]

Reduktion af kløe

Der ses en gennemsnitlig reduktion i kløe på 3,7 point for dupilumab (ADOL) og 1,5 point for placebo på en skala fra 0-10 (NRS) efter 16 uger. På en lignende skala fra 0-10 (VAS) reduceres kløe med 2,5 point og 2,6 point ved behandling med henholdsvis methotrexat og azathioprin efter 12 uger. Baseline kløe score var 7,6 på NRS for dupilumab og placebo (ADOL), men var ikke opgivet for methotrexat og azathioprin (Schram).

Fagudvalget vurderer, at der er en effekt på kløe ved behandling med både dupilumab, methotrexat og azathioprin, men at forskellen ikke kan differentieres. For effektmålet kløe er der også en vis placeboeffekt, som dog synes at være relativt lille.

Episoder med opblussen (Vigtigt)

Tabel 9: estimater for episoder med opblussen. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CAFE <i>dupilumab q2w + TCS,</i> <i>n = 107</i> <i>placebo + TCS, n = 108</i>		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX),</i> <i>n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA),</i> <i>n = 47</i>		SCHRAM 2011 <i>methotrexat (MTX),</i> <i>n = 20</i> <i>azathioprine (AZA),</i> <i>n = 22</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
AD exacerbations, proportion at week 12, [95 % CI]	-	-	-	-	-	-	MTX	15 [0; 30,6]
	-	-	-	-	-	-	AZA	9,1 [0; 21,1]
AD exacerbations, proportion at week 16, (n/N) [95 % CI]	Dupilumab	18,3 [9,9; 26,7]	Dupilumab	7,5 [2,5; 12,5]	MTX	30 % (15/50)*	-	-
	Placebo	24,7 [15,5; 33,9]	Placebo	14,8 [8,1; 21,5]	CsA	26 % (12/47)*	-	-

*udregnet fra tabel E5 i Goujon 2018

Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen

Der er 15 og 9,1 %, der oplever opblussen i eksemet efter 12 ugers behandling med henholdsvis methotrexat og azathioprin (Schram 2011). Efter 16 uger er der 30 og 26 % med henholdsvis methotrexat og ciclosporin (Goujon 2018). De to dupilumabstudier viser, at henholdsvis 18 % (ADOL-studiet) og 8 % (CAFE-studiet) oplever opblussen efter 16 ugers behandling med dupilumab. Da der også ses en tilsvarende forskel i placebo-grupperne (25 vs. 15 % i ADOL og CAFE) tyder det på, at der i gruppen af unge oftere ses episoder med opblussen. Forskellen kan også skyldes, at patienterne i CAFE-studiet også fik TCS, hvor det i ADOL-studiet kun var tilladt med fugtighedscreme ud over dupilumab og placebo. Der kan også være forskellige måder at definere opblussen på, hvilket kan bidrage til forskellen.

Fagudvalget vurderer, at det er vanskeligt at differentiere eventuelle effektforskelle målt på episoder med opblussen mellem de tre behandlinger på det foreliggende datagrundlag. Fagudvalget havde forventet at dupilumab viste en bedre effekt på opblussen.

5.5.3 Fagudvalgets konklusion – klinisk spørgsmål 1

Værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling **kan ikke kategoriseres**, jf. Medicinrådets metoder. Det skyldes, at der ikke kan foretages statistiske analyser til sammenligning af effekten, da studiepopulationerne i datagrundlaget er for forskellige (herunder forskel i sværhedsgraden af atopisk eksem ved baseline og forskel i tidligere anvendte behandlinger og i tilladte tillægsbehandlinger).

Sammenligningen er derfor narrativ og beror på fagudvalgets vurdering af effekten for henholdsvis dupilumab og komparatorerne. For at opnå et fyldestgørende grundlag for vurderingen, har fagudvalget inddraget effekten af dupilumab sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer på det foreliggende datagrundlag, at:

- Dupilumab sammen med optimeret lokalbehandling er et relevant behandlingstilbud til patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én tidligere systemisk behandling.
- Effekten af dupilumab er væsentligt bedre end placebo.
- Behandling med dupilumab er generelt veltolereret og bivirkningsprofilen er acceptabel.
- Effekten af dupilumab er bedre end effekten af methotrexat og azathioprin.

- Effekten af dupilumab er sammenlignelig med effekten af ciclosporin. Dog kan ciclosporin kun anvendes i en afgrænset periode på grund af risiko for irreversible nyreskader.
- Bivirkningsprofilen for dupilumab er bedre end for både ciclosporin, methotrexat og azathioprin.

Fagudvalget finder det vigtigt, at dupilumab kommer til at indgå som et behandlingstilbud til patienter med moderat til svær eksem i aldersgruppen 12-17 år, da dupilumab virker effektivt og har en acceptabel bivirkningsprofil. For nuværende findes der til patienter med atopisk eksem ikke andre behandlingstilbud med tilsvarende positiv effekt og acceptable bivirkninger. Fagudvalget fremhæver desuden, at dupilumab er den eneste af behandlingerne, der er godkendt af EMA til patienter fra 12 år. Ciclosporin er godkendt til behandling af atopisk eksem for patienter 16 år eller ældre.

Fagudvalget bemærker, at sammenligningen mellem dupilumab og komparatorer er foretaget på et mangelfuldt datagrundlag, hvoraf følgende fremhæves:

- Der findes kun ét studie, som undersøger effekten af dupilumab til patienter med moderat til svær eksem i aldersgruppen 12-17 år (ADOL). I dette studie har ca. en fjerdedel (42 patienter) tidligere modtaget systemisk behandling og svarer dermed til populationen i klinisk spørgsmål 1. Resultaterne fra ADOL er imidlertid sammenlignelige med resultater på studier med voksne patienter (median alder på 34-40 år), og fagudvalget finder i øvrigt ingen grund til at antage, at effekten af dupilumab skulle være anderledes for patienter i alderen 12-17 år sammenlignet med patienter over 18 år.
- Der er på de inkluderede data ikke grundlag for at vurdere langtidsbivirkninger (over et år) ved dupilumab, hvorimod komparatorerne har været anvendt i årtier og har velkendte bivirkninger. Fagudvalget er dermed begrænset af det foreliggende datagrundlag og kan kun vurdere bivirkninger på kort sigt. Fagudvalget bemærker dog, at data for bivirkninger ved dupilumab er baseret på studier med i alt 1.689 patienter. Studierne er på tværs af aldersgrupper, henholdsvis 11-17 år og over 18 år. På det foreliggende datagrundlag ses ingen forskel i bivirkningsprofilen for unge sammenlignet med voksne.

5.6 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med ciclosporin og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, og som er kandidater til systemisk ciclosporin (dvs. hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet)?

5.6.1 Effektestimater og kategorier

Eksem sværheds- og udbredelsesgrad

Tabel 10: estimater for EASI-score. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
Proportion with EASI-75 at week 2, % [95 % CI]	Dupilumab	3,8 [0,0; 7,7]	Dupilumab (n=89)	21,3 [12,8; 29,9]	-	-
	Placebo	0,2 [0,0; 3,5]	Placebo (n=264)	8,3 [5,0; 11,7]	-	-
EASI score percent change from baseline week 2, %	Dupilumab	-35 (aflæst på graf)	Dupilumab	-46 (aflæst på graf)	-	-
	Placebo	-15 (aflæst på graf)	Placebo	-30 (aflæst på graf)	-	-

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
EASI score percent change from baseline week 4, %	Dupilumab	-56 (aflæst på graf)	Dupilumab	-59 (aflæst på graf)	MTX	-12,9 (SD 71,2)
	Placebo	-23 (aflæst på graf)	Placebo	-38 (aflæst på graf)	CsA	-50,1 (SD 28,8)
EASI score percent change from baseline week 16, % (SE)	Dupilumab	-65,9 (4,0)	Dupilumab	-76,7 (3,77)	MTX	-57,0 (SD 27,6)
	Placebo	-23,6 (5,5)	Placebo	-43,2 (2,26)	CsA	-68,2 (SD 23,9)

EASI-score: Tabel 10 viser, at 3,8 % i behandling med dupilumab i ADOL-studiet efter 2 uger har opnået EASI-75, hvilket ikke var statistisk signifikant forskelligt fra placebo. Dette tal er langt højere i CHRONOS-studiet (21,3 %), hvilket kan skyldes, at patienterne samtidigt får TCS og havde en lavere baseline sværhedsgrad af eksemet. En reduktion i EASI score på over 75 % allerede efter 2 ugers behandling, er efter fagudvalgets vurdering, ikke forventeligt. Den gennemsnitlige procentvise ændring i EASI score fra baseline til uge 2 var hhv. -35 og -46% for dupilumab i ADOL og CHRONOS. Resultaterne for ciclosporin er ikke opgjort som andel, der opnår EASI-75. For at kunne sammenligne dupilumab med ciclosporin, kigger fagudvalget også på opgørelser af effektmål, som er anderledes end defineret i protokollen. Tabel 10 angiver også den procentvise ændring i EASI-score fra baseline til henholdsvis uge 4 og uge 16. Ved uge 4 ses en ændring på hhv. -56 og -59 % for ADOL- og CHRONOS-studiet, mens det for Goujon er -50,1 %. Dette effektmål viser nogenlunde samme ændring for henholdsvis dupilumab og ciclosporin, hvilket indikerer, at dupilumab også har en hurtigt indsættende effekt.

Fagudvalget vurderer, at effekten af dupilumab er sammenlignelig med effekten af ciclosporin, men bedre end effekten af methotrexat, målt på EASI-score.

Tabel 11: estimater for SCORAD-score. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
Proportion with SCORAD-50 at week 4, %, (CI 95 %)	-	-	-	-	MTX	8,2
	-	-	-	-	CsA	30,4
Proportion with SCORAD-50 at week 16, % [95 % CI]	-	-	-	-	MTX	42,9 (24,5; 61,2)
	-	-	-	-	CsA	61,8 (45,4; 78,1)
SCORAD percent change form baseline week 2, % (SE) [95 % CI]	-	-	Dupilumab	-38,55 [-42,8; -34,3]	-	-
	-	-	Placebo	-23,25 [-26,2; -20,3]	-	-
SCORAD percent change form baseline week 4, % (SD)	-	-	-	-	MTX	-12,4 (SD 26,9)
	-	-	-	-	CsA	-37,5 (SD 26,9)
SCORAD percent change form baseline week 16, % (SE) [95 % CI]	Dupilumab	-51,6 (3,2)	Dupilumab	-63,9 [-68,8; -59,0]	MTX	-43,3 (SD 17,3)
	Placebo	-17,6 (3,8)	Placebo	-36,2 [-39,5; -32,9]	CsA	-54,8 (SD 23,2)

SCORAD-score: Det er vanskeligt at lave tidlige sammenligninger ud fra SCORAD, da der ikke findes sammenlignelige data herfor. Det er dog muligt at lave en sammenligning ved uge 16, hvor den procentvise ændring i SCORAD er stort set ens i både ADOL (-51,6), CHRONOS (-63,9) og Goujon (-54,8). Hvis den procentvise ændring i uge 2 for CHRONOS-studiet sammenlignes med uge 4 for Goujon, så er resultaterne tilnærmelsesvis identiske. Dupilumab opnår en reduktion i SCORAD efter uge 2 (-38,55 %), som er sammenlignelig med reduktionen der opnås med ciclosporin i uge 4 (-37,5 %).

Fagudvalget bemærker, at resultaterne fra Goujon-studiet må tolkes med forbehold med hensyn til EASI og SCORAD. Patienterne havde lavere sværhedsgrad af atopisk eksem ved baseline end den forventede danske population, hvilken kan overestimere effekten af ciclosporin. Således er der mulighed for, at effekten vil være mindre i dansk praksis. Derudover bemærkes det, at 49 % af patienterne i Goujon-studiet fik foretaget dosisøgning i uge 8 pga. manglende opnåelse af en reduktion i SCORAD på 50 %.

Tabel 12: estimater for POEM-score. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315	
	Study arm	Result	Study arm	Result
POEM, percent change from baseline at week 2, % (SE)	-	-	Dupilumab	-8,98 [-10,1; -7,8]
	-	-	Placebo	-5,0 [-5,8; -4,2]
POEM, mean change from baseline at week 2 [95 % CI]	Dupilumab	-5,7 [-6,9; -4,5]	-	-
	Placebo	-2,4 [-3,6; -1,2]	-	-

POEM score: Studiet af Goujon rapporterer ikke POEM som effektmål, hvorfor effekten af ciclosporin i forhold til POEM er uvis. Det er ikke muligt at sammenligne ADOL- og CHRONOS-studierne med hensyn til andelen, som opnår en forbedring i POEM, da de har forskellige krav til, hvor stor en reduktion som kræves i POEM (hhv. ≥ 6 og ≥ 4 point). Derudover er disse resultater først opgjort ved uge 16, hvorfor den hurtigt indsættende effekt ikke kan vurderes for andelen, der opnår en forbedring i POEM-spørgeskemaet.

Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 2 for dupilumab i ADOL-studiet er -5,7 point, hvilket er statistisk og klinisk signifikant bedre end placebo (mindste klinisk relevante forskel er 3 point jf. protokollen). Det indikerer, at der er en hurtigt indsættende effekt af dupilumab, målt ved POEM.

På det foreliggende data er det ikke muligt at sammenligne effekten af dupilumab med ciclosporin.

Livskvalitet

Tabel 13: estimater for livskvalitet. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315		GOUJON 2018 <i>methotrexat (MTX), n = 50</i> <i>cyclosporin (CsA), n = 47</i>	
	Study arm	Result	Study arm	Result	Study arm	Result
CDLQI/DLQI, mean change from baseline at week 16, [95 % CI]	Dupilumab	-8,5 [-9,5; -7,5]	Dupilumab	-10,0 [-11,0; -9,0]	MTX (n = 28)	-7.2
	Placebo	-5,1 [-6,3; -3,9]	Placebo	-5,8 [-6,5; -5,1]	CsA (n = 34)	-8.9
CDLQI, mean change from baseline at week 4	Dupilumab	-7,5 (aflæst på graf)	-	-	-	-
	Placebo	-4 (aflæst på graf)	-	-	-	-

DLQI/CDLQI: Samtlige studier, som anvendes til at vurdere dupilumabs effekt i klinisk spørgsmål 2, rapporterer livskvalitet som defineret i protokollen. ADOL anvender i modsætning til CHRONOS og Goujon CDLQI-spørgeskemaet, hvor de andre anvender DLQI. Det ses af Tabel 13, at dupilumab og ciclosporin har nogenlunde samme effekt på livskvalitet (-8,5 og -10,0 for dupilumab versus -8,9 for ciclosporin) ved uge 16. Derudover ses det, at patienter i behandling med dupilumab oplever en hurtigt forbedret livskvalitet; i uge 4 er ændringen i CDLQI-score allerede -7,5. Forskellen på 3,5 point i forhold til placebo er dog mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 4 point jf. protokollen). Dette estimat er aflæst på en graf og behæftet med usikkerhed. I både ADOL og CHRONOS ses en placeboeffekt, hvilket kan skyldes, at patienterne er opmærksomme på at smøre sig med TCS (CHRONOS) og fugtighedscreme (ADOL).

Fagudvalget vurderer, at der sandsynligvis er en hurtigt indsættende effekt af dupilumab på livskvalitet.

Bivirkninger

Bivirkninger ved dupilumab og ciclosporin er beskrevet under spørgsmål 1, afsnit 5.5.2. Fagudvalget bemærker, at patienterne med svær astma og opblussen i eksemet formentlig vil kunne acceptere en større andel af bivirkninger, da de har behov for hurtigt indsættende effekt.

Kløe

Tabel 14: estimater for kløe. Fed skrift angiver effektmål defineret i protokollen. Øvrige effektmål er medtaget for at kunne sammenligne effekten mellem dupilumab og komparatorer.

Outcome	ADOL <i>dupilumab q2w, n = 82</i> <i>placebo, n = 85</i>		CHRONOS 2017 Dupilumab q2w + TCS, n = 106 Placebo qw + TCS, n = 315	
	Study arm	Result	Study arm	Result
Pruritus (NRS), proportion with \geq 3 points improvement at week 16	Dupilumab	48,8 [38,0; 59,6]	Dupilumab	65,7 [56,6; 74,8]
	Placebo	9,4 [3,2; 15,6]	Placebo	27,8 [22,8; 32,8]
Pruritus (NRS), percent change at week 2, % [95 % CI]	Dupilumab	-20,9 [-26,3; -15,5]	Dupilumab	-27,2 (2,68)
	Placebo	-7,4 [-11,9; -3,0]	Placebo	-19,8 (1,60)
Pruritus (NRS) percent change from baseline at week 16, % (SE)	Dupilumab	-47,9 (3,4)	Dupilumab	-56,2 % (3,38)
	Placebo	-19,0 (4,1)	Placebo	-28,6 % (2,03)

Studiet af Goujon rapporterer ikke effektmål angående kløe, derfor er det uvist, hvor godt ciclosporin formår at forbedre kløe. ADOL- og CHRONOS-studierne rapporterer dog den procentvise ændring fra baseline til uge 2 på NRS, som for dupilumab er henholdsvis ca. 21 og 27 % sammenlignet med ca. 7 og 20 % i placebo-grupperne. Dette svarer i henholdsvis ADOL og CHRONOS-studiet til en reduktion på NRS på 1 og 0,6 point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 3 point jf. protokollen).

På det foreliggende data for kløe er det ikke muligt at sammenligne effekten af dupilumab med ciclosporin.

5.6.2 Fagudvalgets konklusion - klinisk spørgsmål 2

Værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem sammenlignet med ciclosporin og optimeret lokalbehandling **kan ikke kategoriseres**, jf. Medicinrådets metoder. Det skyldes, at der ikke kan foretages statistiske analyser til sammenligning af effekten, da studiepopulationerne i datagrundlaget er for forskellige.

Sammenligningen er derfor narrativ og beror på fagudvalgets vurdering af effekten for henholdsvis dupilumab og ciclosporin.

Fagudvalget vurderer på det foreliggende datagrundlag, at:

- Dupilumab sammen med optimeret lokalbehandling er et relevant behandlingstilbud til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling OG som har behov for hurtig indsættende virkning på grund af svær opblussen i eksemet.
- Effekten af dupilumab er sammenlignelig med effekten af ciclosporin målt på evnen til at formindske sværheds- og udbredelsesgrad samt evnen til at forbedre livskvalitet.
- Effekten af dupilumab er sammenlignelig med effekten af ciclosporin i forhold til at være hurtigt virkende.
- Bivirkningsprofilen er bedre for dupilumab end for ciclosporin.

Fagudvalget finder det vigtigt at have dupilumab som behandlingsalternativ til ciclosporin for denne patientpopulation. Dette skyldes, at ciclosporin samlet set kun anbefales at blive anvendt to år over et helt menneskeliv på grund af risikoen for udvikling af nyreskader. Derfor vil man i klinisk praksis ofte være restriktiv i brugen af ciclosporin, især hos unge, for at bevare muligheden for effektiv behandling senere i livet. For kvinder er dette af særlig betydning, da ciclosporin i modsætning til dupilumab på tvingende indikation kan anvendes under graviditet. Ciclosporin er derfor et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, der har (eller fremtidigt kunne få) et ønske om graviditet. Ciclosporin har dog en noget mere ugunstig bivirkningsprofil sammenlignet med dupilumab. Fagudvalget fremhæver desuden, at ciclosporin er godkendt af EMA til patienter fra 16 år, hvorimod dupilumab er godkendt til patienter fra 12 år.

Fagudvalget vurderer på baggrund af ovenstående, at dupilumab er et vigtigt behandlingsalternativ til unge med atopisk eksem, da dupilumab virker effektivt og hurtigt, samt har en acceptabel bivirkningsprofil.

Fagudvalget bemærker, at sammenligningen mellem dupilumab og ciclosporin er foretaget på et mangelfuldt datagrundlag, hvoraf følgende fremhæves:

- Der findes kun ét studie, som undersøger effekten af dupilumab til patienter med moderat til svær eksem i aldersgruppen 12-17 år (ADOL). Resultaterne fra ADOL er imidlertid sammenlignelige med resultater på studier med voksne patienter (median alder på 34-40 år), og fagudvalget finder i øvrigt ingen grund til at antage, at effekten af dupilumab skulle være anderledes for patienter i alderen 12-17 år sammenlignet med patienter over 18 år.
- Der er på de inkluderede data ikke grundlag for at vurdere langtidsbivirkninger (over et år) ved dupilumab, hvorimod ciclosporin har været anvendt i årtier og har velkendte bivirkninger. Fagudvalget er dermed begrænset af det foreliggende datagrundlag og kan kun vurdere bivirkninger på kort sigt. Fagudvalget bemærker dog, at data for bivirkninger ved dupilumab er baseret på studier med i alt 1.689 patienter. Studierne er på tværs af aldersgrupper, henholdsvis 11-17 år og over 18 år, men på det foreliggende datagrundlag ses ingen forskel i bivirkningsprofilen for unge sammenlignet med voksne.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt en redegørelse for den valgte dosering på baggrund af vægt uden hensyntagen til alder (12 hhv. 17 år).

Ansøger har i deres endelige ansøgning argumenteret for effekt hos patienter både under og over 60 kg, men ikke redegjort for, hvorvidt denne dosering kan anvendes uanset alder. Ansøger henviser til EPAR for dupilumab. Her angives, at der ikke findes nogen aldersrelateret forskel i omsætningen af dupilumab i 12-17-årige, efter der er justeret for kropsvægt.

7 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

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/maanedsbldet/2010/maanedsbld_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. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):205–12.
5. Grant L, Seiding Larsen L, 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. *Dermat contact, atopic, Occup drug*. 30(4):247–54.
6. 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.
7. 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.
8. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001;144(3):523–32.
9. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–48.
11. 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 Dermatology*. 2019;10591(1):44–56.
12. de Bruin-Weller M, Thaçi 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 t. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–101.
13. 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.
14. 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.
15. Goujon C, Viguiet 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
Rikke Bech Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber, og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Har ikke specialet</i>	Region Nordjylland
Evy Poulsen Overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland
Kati Hannele Kainu Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Signe Livbjerg Afdelingslæge	Dansk Selskab for klinisk Farmakologi
Cathrine Nørgaard Peulicke Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Charlotte Gotthard Mørtz Professor, overlæge	Inviteret af formanden
Anders Clemmensen Assisterende speciallæge	Dansk Dermatologisk Selskab
Line Muller Tribler Patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. marts 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool

Simpson et al. 2020. ADOL. NCT03054428

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	Eligible patients were randomized (1:1:1) by an interactive voice response system.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	To maintain blinding, all patients received injections every 2 weeks (dupilumab or placebo) from day 1; patients in the dupilumab every-4-week group received placebo in the weeks that dupilumab was not given.
Missing outcome data	Some concerns	<p>Patients who withdrew from the study or received rescue medication, as well as those with other missing data were counted as nonresponders at all subsequent times, including week 16. For continuous end points, data collected after rescue medication use were set as missing; subsequent missing data were imputed by multiple imputation. The proportion of patients requiring rescue medication was higher in the placebo group than the dupilumab groups (every 2 weeks, 20.7%; every 4 weeks, 32.1%; placebo, 58.8 %).</p> <p>Kommentar: Da der var flest i placebogruppen, der fik rescue treatment, er påvirkningen på resultaterne formentlig i retning af at udligne forskelle, dvs. mod et mere konservativt estimat.</p>
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	Lav risiko da studiet er dobbeltblindet. Effektmål og måling af disse er beskrevet som forventet.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	<p>clinicaltrials.gov: Analyseplanen er dateret til den 16. april (uploaded den 18. april 2018). The last participant's last visit er angivet til 5. juni 2018. Der er ændring af primære + sekundære effektmål, men disse adskiller sig ikke meget og heller ikke for de effektmål, man ville forvente at rapportere ved atopisk eksem.</p>
Overall risk of bias	Low	Der er en ret stor 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. Da det imidlertid er placebogruppen, hvori der er flest, der får rescue treatment, vurderes det, at den potentielle bias vil give et mere konservativt estimat af effekten af dupilumab. Derfor vurderes det, at der overordnet set er lav risiko for bias.

Bruin-Weller et al. CAFE.

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	patients were randomized (1 : 1 : 1) to receive 16 weeks of subcutaneous dupilumab 300 mg weekly (qw) or subcutaneous dupilumab 300 mg every 2 weeks (q2w) or placebo, using a central interactive voice-/web-response randomization system

Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III clinical study. Efficacy assessments were based on the full-analysis set, which included all randomized patients, based on the treatment allocated as randomized (intention-to-treat).</i>
Missing outcome data	Low	<i>Patients were specified as being 'nonresponders' at rescue medication initiation. Continuous end points were analysed using multiple imputation with ANCOVA; data after rescue medication usage was set to missing and imputed by multiple imputation. Rescue medication use: placebo 18 %, dupilumab q2w 4 %</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	<i>Dobbeltblindet studie. An independent data monitoring committee (IDMC) monitored patient safety</i>
Risk of bias in selection of the reported result	Low	<i>Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering</i>
Overall risk of bias	Low	<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. Da det imidlertid er placebogruppen, hvori der er flest, der får rescue treatment, vurderes det, at den potentielle bias vil give et mere konservativt estimat af effekten af dupilumab. Derfor vurderes det, at der overordnet set er lav risiko for bias</i>

Blauvelt et al. CHRONOS. NCT02260986

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>...using a central randomization scheme provided by an interactive voice/web response system... Patients given dupilumab q2w received matching placebo in the weeks when dupilumab was not given. Blinded study drug kits with a medication numbering system were used. Placebo was provided in identical syringes.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	<i>The study remained blinded to all individuals (including patients, investigators, and study personnel) until the time of prespecified unblinding, except for the statistician who provided the randomisation sequence, and independent data monitoring committee members.</i>
Missing outcome data	Low	<i>Under 10 % dropout efter 52 uger (størst dropout i placebogruppen)</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	Low	<i>Blindet design.</i>
Risk of bias in selection of the reported result	Low	<i>The study was unblinded after database lock, on May 18, 2016. Ifølge clinicaltrials.gov: outcome measures ændret pr. 12. oktober 2017. Det primære effektmål + nogle af de sekundære er ændret en smule fra den originale protokol. Ingen af effektmålene afviger fra, hvad man kunne forvente til denne population.</i>
Overall risk of bias	Low	

Schram et al. 2011

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<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>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	<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>
Missing outcome data	Low	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.
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	For SCORAD og EASI vurderes ikke at være risiko for bias, da assessors er blindede. For POEM og VAS (itch) kan der være bias, da det er patientrapporteret, og patienterne er ublindede.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	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.
Overall risk of bias	Some concerns	Patienterne er ikke blindede, og det er uvist, om en prædefineret analyseplan er fulgt.

Goujon et al. 2018

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	<i>The randomization was performed centrally using computer-generated random numbers.</i>
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Some concerns	<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>
Missing outcome data	Low	<i>One missing SCORAD index value at week 8.</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	Some concerns	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.
Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	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.

Overall risk of bias	Some concerns	Patienterne er ikke blindede. Uvist hvilken påvirkning det har haft på risikoen for bias. Muligvis selektion af outcomes.
-----------------------------	----------------------	---

12 Bilag 2: Studiekarakteristika

Tabel 15: studiekarakteristika for de studier, som fagudvalget har inddraget i vurderingen af dupilumab

Reference og NCT-nummer	Studie-design	Sværhedsgrad af AD (definition)	Alder (år)	Tidligere behandling for AD	Samtidig behandling for AD	Rescue treatment	Intervention (N pr. gruppe)	Kontrol behandling (N pr. gruppe)	Varighed af behandling/follow up	Analyse (N randomiserede/gennemførte)	Rapporteret effektmål ¹
<i>Dupilumab studies</i>											
Simpson, 2019 ADOL 03054428	Phase 3 RCT, double-blind, parallel-group, multicentre	Moderate-to-severe AD inadequately controlled by topical treatment or for whom topical treatment was medically inadvisable	12-17	Documented recent history of inadequate response to topical (or systemic) medications or deemed not to be appropriate candidates for topical therapies	Moisturisers	Topical TCS/TCI, topical crisaborole, systemic CS, nonsteroidal immunosuppressants	DUP 200 mg (BW < 60 kg) (400 mg loading dose) or 300 mg (BW ≥ 60 mg) (600 mg loading dose) SC q2w (N = 82) DUP 300 mg SC q4w (600 mg loading dose) ² (N = 84)	PBO (N = 85)	16 wk/12 wk if not enrolled in OLE study	ITT (251/240)	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 ³	Potent or very potent TCS, TCI or systemic medication	DUP 300mg SC q2w + TCS ³ (600 mg loading dose) (N = 107) DUP 300 mg SC qw + TCS ³ (600 mg loading dose) ² (N = 110)	PBO + TCS ³ (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 ⁴	Any locally approved topical or systemic medications or phototherapy	DUP 300 mg SC q2w + TCS ⁴ (600 mg loading dose) (N = 106) DUP 300 mg SC qw + TCS ⁴ (600 mg loading dose) ² (N = 319)	PBO + TCS ⁴ (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
<i>Methotrexate studies</i>											

Reference og NCT-nummer	Studie-design	Sværhedsgrad af AD (definition)	Alder (år)	Tidligere behandling for AD	Samtidig behandling for AD	Rescue treatment	Intervention (N pr. gruppe)	Kontrol behandling (N pr. gruppe)	Varighed af behandling/follow up	Analyse (N randomiserede/gen gennemførte)	Rapporteret effektmål ¹
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-175 Pruritus (VAS) Safety (SAE) AD flares (AE)
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 ⁶	CsA 2.5-5 mg/kg/d po ⁶	24 wk/0 wk	ITT (97/56)	EASI SCORAD DLQI Safety (SAE) AD flares

¹Only outcomes relevant for this application are listed

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

³Patients 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

⁴TCI 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 TCI as before

⁵Change 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.

⁶Treatment 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.

AD, atopic dermatitis; BW, body weight; AE, adverse event; AZA, azathioprine; (C)DLQI, (Children's) Dermatology Life Quality Index; CS, corticosteroids; CsA, cyclosporine; d, day; DUP, dupilumab; EASI, Eczema Area and Severity Index; EDI, Eczema Disability Index; ITT, intention-to-treat; m, months; MTX, methotrexate; NR, not reported; NRS, numeric rating scale; OCS, oral corticosteroids; PBO, placebo; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; QoL, quality of life; qw, weekly; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneously; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; TCI, topical calcineurin inhibitors; TCS, topical corticosteroids; VAS, visual analogue scale; wk, week(s).

13 Bilag 3: Baselinekarakteristika

Tabel 16: Baselinekarakteristika for inkluderede studier

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 or VAS)
<i>Dupilumab studies</i>												
Simpson, 2019 ADOL 03054428	DUP q2w N = 82	14.5 (1.7)	52.4	65.6 (24.5)	12.5 (3.0)	CS: 25.6 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 24.4 CsA: 17.1 MTX: 12.2 AZA: 0 MMF: 2.4	≥ 1 concurrent atopic condition: 96.3 Allergic rhinitis: 72.0 Other allergies: 70.7 Food allergy: 63.4 Asthma: 56.1	35.3 (13.8)	70.6 (13.9)	21.0 (5.0)	13.0 (6.2)	7.5 (1.5)
	PBO N = 85	14.5 (1.8)	62.4	64.4 (21.5)	12.3 (3.4)	CS: 24.7 Nonsteroidal immunosuppressants: Any: 20.0 CsA: 14.1 MTX: 7.1 AZA: 1.2 MMF: 0	≥ 1 concurrent atopic condition: 91.8 Allergic rhinitis: 67.1 Other allergies: 72.9 Food allergy: 56.5 Asthma: 54.1	35.5 (14.0)	70.4 (13.3)	21.1 (5.4)	13.1 (6.7)	7.7 (1.6)
Bruin-Weller, 2018 CAFE 02755649	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)
	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 CAFE Subgroup of patients with prior use of CsA	DUP+TCS q2w N = 69	Median (IQR) 37.0 (26.0–47.0)	58.0	NR	Median (IQR) 29.0 (18.0–44.0)	CsA: 64.5 %	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)
	PBO+TCS N = 72	Median (IQR) 37.5 (30.0–47.5)	59.7	NR	Median (IQR) 29.5 (20.0–40.0)	CsA: 66.7 %	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)

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 or VAS)
Blauvelt, 2017 CHRONOS 02260986	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)
	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)
Methotrexate studies												
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 ¹ 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 ¹ 51.7 (8.6)	NR
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

¹Change 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. Unless otherwise stated, values are mean (SD), or % of ITT population. 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; q2w, every 2 weeks; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneously; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SE, standard error; VAS, visual analogue scale; y, years.

Fagudvalgets årsager til ikke at medtage følgende studier i vurderingen

Dupilumabstudier

SOLO 1 og 2: Design og studiepopulation svarer til ADOL-studiet, dog med den undtagelse at SOLO-studierne blev udført på voksne patienter. Studierne bruges af ansøger til at argumentere for, at der ikke er betydelig forskel på effekten af dupilumab mellem voksne og unge. Fagudvalget anerkender dette, men da der foreligger data fra ADOL-studiet, lægges der ikke vægt på SOLO 1 og 2 i vurderingen.

OLE: OLE-studiet har længst opfølgningstid (52 uger). OLE er et observationelt studie, hvor data opgøres ud fra ekstensionsfasen efter ADOL-studiet. Doseringen er ændret til ugentlig behandling med henholdsvis 2 og 4 mg/kg. Hvis der ikke ses effekt af den nævnte dosering, er der mulighed for

opjustering af dosis. For de patienter, der får 4 mg/kg, er dosis 228 mg/uge ved en vægt på 57 kg, hvilket er ca. dobbelt så høj dosis som normalt. Dermed adskiller doseringen i OLE-studiet sig fra, hvordan man vil behandle populationen i Danmark.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag til at vurdere langtidsbivirkningerne ved behandling med dupilumab af følgende årsager:

- Behandlingen med dupilumab kan være af flere års varighed, derfor er 52 uger for kort tid til at vurdere, om der kan være alvorlige bivirkninger på langt sigt.
- Forskel i dosering i forhold til anbefalede dosis hvilket kan give et misvisende estimat af bivirkninger.
- Bivirkningsdata er baseret på et observationelt studie. Dermed er der ikke nogen kontrolgruppe og ingen mulighed for at vurdere forskellen for dupilumab sammenlignet med anden behandling eller placebo.

Fagudvalget er interesseret i at se nærmere på bivirkninger relateret til langtidsbehandling, når sådanne data foreligger, uanset hvilken aldersgruppe de måtte angå.

Azathioprinstudier

Berth-Jones: Studiet inkluderede patienter over 16 år med svær atopisk eksem og utilstrækkeligt respons på TCS. Samtidig brug af TCS og systemisk antihistamin var tilladt i studiet. Tidligere utilstrækkelig effekt af systemisk behandling var ikke et inklusionskriterium. Studiet anvender som effektmål SASSAD til at vurdere sværhedsgrad af eksemet, hvilket adskiller sig fra effektmålene i dupilumabstudierne.

Meggitt: Studiet inkluderede patienter over 16 år med moderat til svær atopisk eksem, som tidligere var behandlet med TCS. 73-80 % af patienterne i studiet havde tidligere modtaget systemisk behandling eller lysterapi. 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. Under studiet måtte patienterne anvende samtidig behandling med TCS (dog ikke højpotente). Patienterne er ved baseline mindre påvirket af deres atopiske eksem, sammenlignet med CAFE-studiet, hvilket kan resultere i, at effekten af azathioprin bliver overestimeret. Derudover anvender studiet som effektmål SASSAD til at vurdere sværhedsgrad af eksemet, hvilket adskiller sig fra dupilumabstudierne. For begge azathioprinstudier vurderer fagudvalget, at studiepopulationen ikke er sammenlignelig med de patienter, som i dansk praksis vil være kandidater til dupilumab, ligesom de i studiet anvendte effektmål ikke kan sammenlignes med effektmålene i dupilumabstudierne. Fagudvalget er derfor enig i ansøgers fravalg af en sammenlignende statistisk analyse.

Ciclosporinstudier

De fire ciclosporinstudier inkluderede patienter over 17 år med henholdsvis svært refraktær/kronisk og moderat-svær atopisk eksem. To af studierne havde desuden som kriterie, at tidligere behandlinger havde haft utilstrækkelig effekt. De øvrige to studier havde ikke krav om tidligere behandling. Fagudvalget har mange forbehold overfor anvendelse af ciclosporinstudierne. Studierne er fra 1990'erne, hvor der var en anden behandlingspraksis. Studierne har meget små populationer, sværhedsgraden ved baseline er svær at sammenligne med CAFE-studiet, da det er opgjort forskelligt, der er mangelfulde oplysninger om tidligere behandling, studierne effektmål adskiller sig fra de øvrige studier samt meget kort opfølgningstid. Fagudvalget vil derfor ikke anvende ciclosporinstudierne til sammenligning med dupilumab.

14 Bilag 4: Studier inkluderet i den endelige ansøgning, men ikke anvendt i vurderingen

	Publikation	Navn og studietype	Intervention	Komparator	Dato for studie (start og forventet afslutning)
	Cork MJ et al. <i>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</i> . Br J Dermatol. 2019	Multicenter, fase III, open-label ekstention	dupilumab		Oktober 2017-november 2023
	Simpson EL et al. <i>Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis</i> . NEJM. 2016 Thaci D, et al. <i>Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2)</i> . Dermatol Sci. 2019	LIBERTY AD SOLO-1 og LIBERTY AD SOLO-2 Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III	dupilumab	placebo	November 2014- januar 2016
Azathioprin studier	Berth-Jones J et al. <i>Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial</i> . Br J Dermatol. 2002	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	azathioprin	placebo	NA
	Meggitt SJ et al. <i>Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial</i> . Lancet. 2006	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallelgruppe	azathioprin		Februar 2001-september 2002
Ciclosporin studier	Sowden JM et al. <i>Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis</i> . Lancet. 1991	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	ciclosporin	placebo	NA
	Salek MS et al. <i>Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i> . Br J Dermatol. 1993				
	van Joost T et al. <i>Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study</i> . Br J Dermatol. 1994	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallelgruppe	ciclosporin	placebo	NA
	Munro CS et al. <i>Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema</i> . Br J Dermatol. 1994	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	ciclosporin	placebo	NA
	Wahlgren CF et al. <i>Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis</i> . Acta Derm Venereol. 1990	Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, crossover	ciclosporin	placebo	NA

Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem (12-17 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 indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	29. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	29. oktober 2019
Dokumentnummer	61625
Versionsnummer	1.0

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.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Dupilumab	7
5	Kliniske spørgsmål	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1	8
5.2	Klinisk spørgsmål 2	10
5.3	Valg af effektmål	11
6	Litteratursøgning	14
7	Databehandling og analyse	14
8	Andre overvejelser	15
9	Referencer	17
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11	Bilag 1 – Søgeprotokoller	20
12	Versionslog	22

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Dupixent®
Generisk navn	Dupilumab
Firma	Sanofi-Aventis
ATC-kode	D11AH05
Virkningsmekanisme	Dupilumab binder til IL-4 R α subunit på IL-4 og IL-13 receptorkomplekser og hæmmer IL-4 og IL-13 cytokininduceret respons og hermed frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE
Administration/dosis	Subkutane injektioner i låret eller abdomen. <i>Ved kropsvægt under 60 kg:</i> Initial dosis 400 mg (2 x 200 mg). Vedligeholdelsesdosis 200 mg hver anden uge. <i>Ved kropsvægt over 60 kg:</i> Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg). Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge.
EMA-indikation	<i>Patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling.</i>

2 Forkortelser

CDLQI:	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CI:	Konfidensinterval
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
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
MCID:	<i>Minimal Clinically Important Difference</i> (mindste klinisk relevante forskel)
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR:	Odds ratio
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
RR:	Relativ risiko
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (Topikale glukokortikoider)

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af dupilumab som mulig standardbehandling af patienter i alderen 12-17 år med atopisk dermatitis (eksem), som ikke kan kontrolleres ved eller ikke kan tolerere behandling med topikal kortikosteroid eller topikal calcineurininhibitor og derfor er kandidater til systemisk behandling. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende dupilumab modtaget den 8. juli 2019.

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

4 Baggrund

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe [1]. Hos 12-17-årige optræder eksem typisk i området omkring hoved og hals samt på hænderne. Atopisk eksem er desuden karakteriseret ved perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling.

Fagudvalget anerkender to måder at definere sværhedsgraden af atopisk eksem:

1. Sværhedsgraden vurderes med enten Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50), rigtig svær (50,1-72). 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].
2. Hos nogle optræder eksem med 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. Hos unge er det svære lokaliserede eksem ofte lokaliseret til hoved-hals-området eller hænder og dermed meget synlige hudområder. Dette kan være af stor psykosocial betydning for patienten. Fagudvalget mener, at der derfor også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad, og at spørgeskemaer rettet mod livskvalitet (CDLQI) og patientens oplevede sværhedsgrad af eksem (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) er mere retvisende til vurdering af sværhedsgrad hos denne population.

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [3]. Ligeledes lider en del patienter med atopisk eksem af angst eller depression, har generelt nedsat livskvalitet [3] og kan have øget forekomst af selvmordstanker [4]. Dette gælder også hos unge med atopisk eksem, som blandt andet oplever flovhed og afsky over deres hud og kløe, frustration, tristhed og stigmatisering samt begrænsninger i deres sociale aktiviteter, herunder skole, sport og relationer [5]. Dette er særligt udtalt ved svær lokaliseret eksem i området omkring hoved og hals samt på hænderne, hvor det har kosmetisk betydning for den unge og kan have betydelig påvirkning for den unge på grund af synligheden. Håndeksem kan desuden være en begrænsning for valg af uddannelse og erhverv. Unge med atopisk

eksem har øget risiko for at udvikle kontakteksem på hænderne og bør derfor undgå risikoerhverv, f.eks. frisør og mekaniker.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor den inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [6]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af det inflammatoriske respons [7]. Hos unge forekommer atopisk eksem ofte sammen med en eller flere comorbiditeter så som astma, høfeber, kontakteksem og håndeksem [8].

Atopisk eksem optræder hos 15-20 % af børn og unge og debuterer i langt de fleste tilfælde før 5-årsalderen [1]. Hos størstedelen forsvinder eksemet i løbet af den tidlige skolealder [1]. Andelen af unge (12-16 år) med atopisk eksem (alle sværhedsgrader) i Danmark anslås på baggrund af et kohortestudie at være 6,7 % [8].

Aktuelt er der i Danmark ca. 50 patienter i alderen 12-17 år, som får systemisk behandling for atopisk eksem.

Fagudvalget anslår, at der samlet er 15-30 patienter i alderen 12-17 år, som vil være kandidater til dupilumab, heraf 5-10 med svær lokaliseret atopisk eksem. Fagudvalget anslår, at der samlet vil være 13-16 nye tilfælde pr år, der vil være kandidater til dupilumab.

4.1 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 komplicerede allergier. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader som en adjuverende behandling 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.

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 andet valg, 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. Som tillægsbehandling til lokalbehandling kan lysterapi benyttes [2]. Lysterapi er dog tidskrævende og kan være svært for unge at få til at passe ind i hverdagen med skolegang og fritidsaktiviteter.

Systemisk behandling

De systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af atopisk eksem, er methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin. Ingen af disse 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. 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 [9].

Såfremt lokalbehandling, eventuelt kombineret med lysterapi, har utilstrækkelig effekt, benyttes methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil til længerevarende systemisk behandling hos patienter med moderat til svær atopisk eksem. Det er en forudsætning for systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidigt med den systemiske terapi. Optimeret lokalbehandling forstås som konsekvent og daglig anvendelse af fugtighedscreme sammen med konsekvent anvendelse af TCS og/eller TCI som beskrevet i ovenstående.

Ved akut, svær opblussen kan det være nødvendigt at supplere lokalbehandling med systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin. Ciclosporin er, ligesom for kronisk eksem, også effektivt ved akut svær opblussen, da det har en hurtigt indsættende effekt i forhold til anden systemisk behandling. Grundet bivirkninger kan orale glukokortikoider kun benyttes i kortere tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år pr. levetid. Ciclosporin anvendes i Danmark primært til patienter, der har svær atopisk eksem (SCORAD > 50) og/eller er svært plaget af deres eksem (DLQI > 10) og kun ved utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Det er fagudvalgets erfaring, at det kan være sværere at opnå respons på behandlingen i området omkring hoved og hals. Det vanskeliggøres yderligere af, at der kan være særlige problemer med compliance hos de unge, som i den alder ofte overtager ansvaret for egen behandling, hvor det tidligere var forældrene, der sørgede for det.

Da puberteten er en periode i livet, som er afgørende for livsvalg og personlig udvikling, er der stor opmærksomhed på at få behandlet den unges eksem effektivt og hurtigt. Da flere af behandlingerne (methotrexat, azathioprin og mycophenolat mofetil) har begrænset effekt, og effekten er langsomt indsættende, kan afprøvning af flere af disse behandlinger efter hinanden betyde flere måneders forsinkelse i at opnå en effekt. Ciclosporin er effektivt, men kan kun gives i en begrænset periode på grund af bivirkninger. For de patienter, som ikke responderer på eller ikke kan tåle topikal behandling, vil der derfor opstå en periode, hvor de ikke har nogen effektive behandlingsmuligheder med de lægemidler, der for nuværende er til rådighed.

4.2 Dupilumab

Dupilumab er et biologisk lægemiddel, som er godkendt til voksne med svær til moderat atopisk eksem. Derudover er der søgt om indikationsudvidelse til svær astma.

Denne protokol gælder indikationsudvidelsen for moderat til svær atopisk eksem hos 12-17-årige, som er kandidater til systemisk behandling.

Ved kandidater til systemisk behandling forstås patienter, som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling. Hvorvidt effekten af Dupilumab er tilstrækkelig vurderes efter mindst 3 måneders behandling, ud fra en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten. Der anvendes ikke specifikke metoder til vurdering af den systemiske behandlings effekt.

Dupilumab inhiberer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til IL-4R α subunit. Dette inhiberer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved atopisk eksem. Dupilumab kan anvendes med eller uden topikal behandling.

Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller abdomen.

Ved kropsvægt under 60 kg: Initial dosis 400 mg (2 x 200 mg). Vedligeholdelsesdosis 200 mg hver anden uge. Ved kropsvægt over 60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg). Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge [10]. Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at opnå sygdomskontrol og undgå opblussen.

Fagudvalget bemærker, at effekten af dupilumab bør evalueres efter 16 ugers behandling og seponeres ved manglende effekt. Desuden bør behandlingen seponeres efter langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til 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?

Population

Patienter i alderen 12-17 år med moderat til 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. Utilstrækkelig effekt vurderes efter mindst 3 måneders behandling, ud fra en lægelig vurdering og samtale med patienten.

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 methotrexat og azathioprin, og bivirkningerne er velkendte.

I fagudvalgets tidligere vurdering af dupilumab til voksne med moderat til svær atopisk eksem blev patientpopulationen afgrænset til patienter, som ikke har tilstrækkelig effekt af methotrexat og én yderligere af de nuværende systemiske behandlinger. Fagudvalget vurderer, at afprøvning af én systemisk behandling er mest hensigtsmæssigt til aldersgruppen 12-17 år, da patienterne er i en periode, hvor det har betydning, hvor hurtigt effekten af behandlingen indsætter, og det at afprøve flere lægemidler kan betyde flere måneders forsinkelse.

Intervention

Dupilumab, subkutan injektion:

- Ved kropsvægt under 60 kg: Initial dosis 400 mg (2 x 200 mg). Vedligeholdelsesdosis 200 mg hver anden uge.
- Ved kropsvægt over 60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg). Vedligeholdelsesdosis 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 2 gange dagligt, efter 1-2 uger kan det forsøges at nedtrappe til 1 gang dagligt. Behandling fortsættes til svind af eksemet. Ved recidiv kan behandling genoptages.

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:

- Azathioprine: 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

Effektmål for klinisk spørgsmål 1 fremgår af tabel 1. Overvejelser om valg af effektmål fremgår af afsnit 5.3.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål til klinisk spørgsmål 1 (patienter i alderen 12-17 år med kronisk moderat til 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). For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på EASI-skala	10 procentpoint	5 procentpoint
			Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala	17,5 procentpoint	8,75 procentpoint
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	POEM: andel der opnår en ændring på mindst 3 point.	10 procentpoint	5 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger	2 procentpoint	1 procentpoint
			Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader (også for voksne)		
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI for aldersgruppen 12-16 år DLQI for aldersgruppen 17 år	4 point	2 point
Kløe	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår en ændring på mindst 3 på numerical rating scale (NRS)	10 procentpoint	5 procentpoint
Episoder med opblussen	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en eller flere episoder med opblussen	10 procentpoint	5 procentpoint

* For alle effektmål foruden bivirkninger ønskes data efter 16 uger og efter længst mulig opfølgningstid. Bivirkninger ønskes med længst mulig opfølgning.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med ciclosporin og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og som er kandidater til systemisk ciclosporin (dvs. hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet)?

Population

Patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk ciclosporin, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet.

Patientpopulationen er afgrænset til patienter med svær atopisk eksem og svær opblussen i deres eksem. Denne subgruppe af patienter har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og har behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling. Fagudvalget fremhæver, at patienternes primære behandlingsmulighed er ciclosporin, som har hurtigt indsættende effekt, men også betydelige bivirkninger og desuden kun kan gives i en begrænset periode.

Intervention

Dupilumab, subkutan injektion.

- Ved kropsvægt under 60 kg: Initial dosis 400 mg (2 x 200 mg). Vedligeholdelsesdosis 200 mg hver anden uge.
- Ved kropsvægt over 60 kg: Initial dosis 600 mg (2 x 300 mg). Vedligeholdelsesdosis 300 mg hver anden uge.

Optimeret lokalbehandling:

- Fed fugtighedscreme: Dagligt
- Topikale steroider: Relevant styrke i 2-4 uger, efterfulgt eller suppleret af
- Topikal calcineurininhibitorer: Initial påsmøring 2 gange dagligt, efter 1-2 uger kan det forsøges at nedtrappe til 1 gang dagligt. Behandling fortsættes til svind af eksemet. Ved recidiv kan behandling genoptages.

Komparator

I praksis anvendes optimeret lokalbehandling samt ciclosporin, som er godkendt fra 16 år til atopisk eksem (og anvendes under 16 år off-label):

- Ciclosporin: 2-5 mg/kg. Der opstartes på 5 mg/kg og reduceres gradvist, afhængigt af effekt og bivirkninger.

Effektmål

Effektmål for klinisk spørgsmål 2 fremgår af tabel 2. Overvejelser om valg af effektmål fremgår af afsnit 5.3.

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål til klinisk spørgsmål 2 (patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og som er kandidater til systemisk ciclosporin). For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der minimum opnår 75 % reduktion på EASI-skala	10 procentpoint	5 procentpoint

			Andel patienter der opnår 50 % reduktion på SCORAD-skala	17,5 procentpoint	8,75 procentpoint
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	POEM: andel der opnår en ændring på mindst 3 point.	10 procentpoint	5 procentpoint
Bivirkninger	<i>Vigtig</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patienter som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger	5 procentpoint	2,5 procentpoint
			Opgørelse af langtidsbivirkninger, alle grader (også for voksne)		
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline på CDLQI for aldersgruppen 12-16 år DLQI for aldersgruppen 17 år	4 point	2 point
Kløe	<i>Kritisk</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patienter der opnår en ændring på mindst 3 på numerical rating scale (NRS)	10 procentpoint	5 procentpoint

* For alle effektmål, foruden bivirkninger og livskvalitet, ønskes data efter 2 uger og 16 uger. Bivirkninger og livskvalitet ønskes opgjort efter 16 uger.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 og 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal

denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Kritiske effektmål

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad ønskes vurderet ved både EASI og SCORAD, da de tilsammen giver fyldestgørende information om effektmålet.

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]. Der findes flere udgaver, f.eks. EASI-75: Andelen af patienter, der har en forbedring på minimum 75 % på skalaen. Desuden EASI-50 og EASI-90. Fagudvalget vurderer, at EASI er et præcist og velvalideret måleredskab for eksemudbredelses- og sværhedsgrad, der har direkte betydning for livskvalitet og søvn. 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. Fagudvalget lægger vægt på, at behandlingsalternativerne (med deres kendte risiko for langtidsbivirkninger) ikke er optimale til den unge population.

SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD): SCORAD er et bredt valideret og anbefalet instrument, der anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis [11,12]. SCORAD evaluerer sygdommens sværhedsgrad baseret på arealet og sværhedsgraden af objektivet erytem, ødem, skorpedannelse, forkradninger, lichenisering og tørhed samt patientens subjektive vurdering af kløe og manglende søvn. Dette kan tilsammen højst give en score på 103, hvor en høj score indikerer en betydelig sværhedsgrad af sygdommen [14]. Fagudvalget vurderer, at SCORAD-instrumentet giver en bred karakterisering af sværhedsgraden af patientens eksem og patientens subjektive sygdomsopfattelse og dermed komplementerer den objektive EASI-skala. Der er ikke angivet faste retningslinjer for hvor stor en reduktion skal være for at være klinisk relevant. Da SCORAD giver en mere helhedsorienteret bedømmelse af sygdomsbyrden end EASI, vurderer fagudvalget, at en reduktion på 50 % på skalaen (SCORAD-50) vil være en betydelig forbedring 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 17,5 procentpoint mellem grupperne vurderes at være den mindste klinisk relevante forskel for SCORAD-50.

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad vurderes at være et kritisk effektmål for begge kliniske spørgsmål.

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad ønskes også vurderet med inddragelse af patientrapportering ved POEM. Fagudvalget vurderer, at patientrapporteret eksemudbredelses- og sværhedsgrad er nødvendig for at få fyldestgørende information om effektmålet.

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM): POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de objektive scoringssystemer (særligt til patienter med svær lokaliseret eksem), da det giver en omfattende vurdering af AD-symptomer ud fra patientens perspektiv [12]. Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er 3. Fagudvalget vurderer, at 10 procentpoints forskel mellem grupperne i andelen, der opnår en forskel på 3 i POEM, er den mindste klinisk relevante forskel.

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret vurderes at være et kritisk effektmål for begge kliniske spørgsmål.

Bivirkninger (adverse reactions)

For klinisk spørgsmål 1 er bivirkninger vurderet at være et kritisk effektmål.

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance. Det er vigtigt, at bivirkningsprofilen belyses og er acceptabel, særligt i denne unge patientpopulation, og da sygdommen ikke er livstruende, og behandlingen forventes at være langsigtet.

Bivirkninger ønskes opgjort som andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at der bør være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og der er et forventet behov for langtidsbehandling hos denne unge population. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes af fagudvalget til 2 procentpoint for klinisk spørgsmål 1, mens den for klinisk spørgsmål 2 fastsættes til 5 procentpoint. Der accepteres et højere niveau af bivirkninger i klinisk spørgsmål 2, idet denne patientgruppe har behov for hurtig indsættende effekt af behandlingen, da deres eksem er kategoriseret som svær med svær opblussen i eksemet. Det primære fokus er derfor det akutte behov for sygdomskontrol.

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 produktresuméet for lægemidlet.

Fagudvalget er opmærksomt på, at ved brug af dupilumab til voksne er der observeret en høj forekomst af bivirkninger i form af øjenbetændelse. Derfor ønsker fagudvalget en opgørelse over langtidsbivirkninger, uanset at disse er observeret hos voksne.

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 Dermatology Life Quality Index (DLQI) for patienter over 16 år, og Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) for patienter i alderen 12-16 år [13]. 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, men det antydes, at den kan være mindre for børn, omkring 2,5 [14]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for hele aldersgruppen af 12-17-årige bør være 4.

Vigtige effektmål

Bivirkninger (adverse reactions)

For klinisk spørgsmål 2 er bivirkninger vurderet at være et vigtigt effektmål, da der ved akut opblussen accepteres et højere niveau af bivirkninger i forhold til at opnå effekt.

Se beskrivelse af effektmålet bivirkninger under Kritiske effektmål.

Kløe

Peak pruritus NRS er et valideret instrument, som patienterne bruger til at rapportere maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [15]. Score ligger mellem 0-10, hvor en høj score indikerer en højere sværhedsgrad. Mindste klinisk relevante forskel er rapporteret i litteraturen til at være 2-3 point for voksne [16]. Dette er ikke undersøgt for børn, men fagudvalget vurderer, at en reduktion på 3 point vil være en stor forbedring i kløen for den enkelte patient. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at mindste klinisk relevante forskel vil være 10 procentpoint i andelen af patienterne, der opnår en reduktion på 3 point.

Episoder med opblussen

Oplussen defineres som sygdomsforværring, der kræver optrapning eller intensivning af behandling. Fagudvalget ønsker effektmålet medtaget for klinisk spørgsmål 1 for at vurdere effekten i forhold til at forebygge eller nedsætte antallet af opblusninger. Da patientpopulationen i klinisk spørgsmål 2 er karakteriseret ved at have akut oplussen, og effektmålet ikke har til formål at vurdere effekten på en aktuel oplussen, vurderer fagudvalget, at effektmålet ikke skal medtages for dette spørgsmål. Den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoints forskel i andel patienter, der oplever en eller flere episoder med oplussen. Effektmålet er vurderet at være vigtigt.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor dupilumab er sammenlignet direkte med komparatorerne (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin).

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af dupilumab og komparatorerne (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin).

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af dupilumab og komparatorer. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af dupilumabs effekt og efter primærstudier af effekten af komparatorerne (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin). Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Inklusionskriterie:

- Studiedesign: RCT

7 Databehandling og analyse

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

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i

udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

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

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

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

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

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

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

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

8 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at EMA-indikationen er afgrænset til moderat til svær eksem, hvilket svarer overens med de inkluderede patienter i det kliniske studie, som ligger til grund for godkendelsen. Fagudvalget ønsker dog at påpege, at en anden patientgruppe også forventes at have gavn af behandling med dupilumab, idet den mangler virksomme behandlingsmuligheder. Det drejer sig om patienter i alderen 12-17 år, som har svær lokaliseret eksem og derfor oplever en høj sværhedsgrad af sygdommen og påvirket livskvalitet, selvom de ifølge EASI og SCORAD har mild eksem, idet udbredelsesgraden af deres eksem er lille. Patienterne har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling.

Som beskrevet i afsnit 4 kan svær lokaliseret eksem, eksempelvis i hoved-hals-området eller på hænderne, som det ofte er tilfældet hos unge, have betydelig negativ indflydelse på patienternes livskvalitet. Også selvom det ikke falder under SCORAD/EASI-definitionen af moderat eller svær eksem, der i nogen grad er

bestemt af eksemets udbredelse. Fagudvalget mener, at der også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad, og at spørgeskemaer rettet mod livskvalitet (CDLQI) og patientens oplevede sværhedsgrad af eksemet (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) er mere retvisende til vurdering af sværhedsgrad hos denne population.

Fagudvalget bemærker, at den forventede dosering af dupilumab til unge udelukkende er baseret på vægt (</> 60 kg). Der er stor individuel forskel på forholdet mellem alder og vægt i denne aldersgruppe. Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, hvad der ligger til grund for den valgte dosering på baggrund af vægt uden hensyntagen til alder (12 hhv. 17 år).

9 Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [Internet]. *Rationel Farmakoterapi* 8. 2010. Available from: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2010/maanedsbld_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis [Internet]. 2019. Available from: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
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* [Internet]. 2016;74(3):491–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.043>
4. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2004 [cited 2017 Sep 12];84(3):205–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202837>
5. Grant L, Seiding Larsen L, 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. *Dermat contact, atopic, Occup drug* [Internet]. 30(4):247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31261226>
6. 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* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Sep 12];130(6):1344–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674912011219>
7. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017;13(5):425–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2017.1298443>
8. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindsvlev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2001 Mar;144(3):523–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11260009>
9. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [Internet]. 2017. Available from: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(24):2335–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610020>
11. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Sep 12];74(2):288–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685719>
12. 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* [Internet]. 2004;140(12):1513–9. Available from:

<http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/480876>

13. 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* [Internet]. 2013 Oct;169(4):734–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23679682>
14. Simpson EL, Paller AS, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Feldman SR, Silverberg JI, et al. Crisaborole Ointment Improves Quality of Life of Patients with Mild to Moderate Atopic Dermatitis and Their Families. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2018 Dec;8(4):605–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345457>
15. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):502–7.
16. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 11];96(7):978–80. Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2433>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Formand	Indstillet af
Rikke Bech Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Evy Poulsen Overlæge	Region Syddanmark
Kati Hannele Kainu Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Signe Livbjerg Afdelingslæge	Dansk Selskab for klinisk Farmakologi
Emma Johanna Svedborg Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Charlotte Gotthard Mørtz Professor, overlæge	Inviteret af formanden
Patientrepræsentant	Danske Patienter
Line Muller Tribler Patientrepræsentant	Danske Patienter
Anders Clemmensen Assisterende speciallæge	Dansk Dermatologisk Selskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Dorthea Elise Christiansen (projektdeltager) Gedske Thomsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Bilag 1 – Søgeprotokoller

MEDLINE (via PubMed) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#1	Dermatitis, Atopic[mh]	
#2	atopic[tiab] AND (eczema[tiab] OR dermatitis[tiab])	Søgetermer for populationen
#3	neurodermatitis[tiab]	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	dupilumab[nm]	
#6	dupilumab[tiab] OR Dupixent*[tiab] OR REGN668[tiab] OR REGN-668[tiab] OR SAR231893[tiab] OR SAR-23189[tiab]	Søgetermer for interventionen/komparatorer
#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]	Afgrensning 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	
#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])	Afgrensning til RCT (Cochrane filter)
#25	#23 AND #24	
#26	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#27	#25 NOT #26	Endelig søgning

CENTRAL (via Cochrane Library) <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#1	[mh "Dermatitis, Atopic"]	
#2	(atopic NEAR/2 (eczema OR dermatitis)):ti,ab,kw	Søgetermer for populationen
#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	
#6	[mh Azathioprine]	Søgetermer for interventionen/ komparatorer
#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 ciqorin* 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	Søgestreng for indirekte sammenligning
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	
#15	#4 AND #14	Afgrensning til børn/unge
#16	[mh ^Child]	
#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	
#23	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#24	NCT*:au	
#25	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#26	#23 OR #24 OR #25	Endelig søgning
#27	#22 NOT #26	

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Dupilumab

*Patienter med moderat til svær atopisk
eksem
12-17 år*



Indholdsfortegnelse

Opsummering	4
Liste over forkortelser	6
1. Baggrund for den økonomiske analyse	7
1.1 Patientpopulation.....	7
1.1.1 Komparator	7
1.2 Problemstilling.....	8
2. Vurdering af den økonomiske analyse	9
2.1 Antagelser og forudsætninger for model	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	10
2.1.2 Analyseperspektiv	11
2.2 Omkostninger.....	11
2.2.1 Lægemiddelomkostninger.....	11
2.2.2 Hospitalsomkostninger.....	13
2.2.3 Tværsektorielle omkostninger.....	14
2.2.4 Patientomkostninger	15
2.3 Følsomhedsanalyser.....	16
2.4 Opsummering af basisantagelser	17
3. Resultater	18
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	18
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	18
4. Budgetkonsekvenser	20
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel.....	20
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	21
5. Diskussion.....	23
5.1 Usikkerheder	23
6. Referencer	24
7. Bilag.....	25
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse	25
7.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	25



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for dupilumab til patienter mellem 12-17 år med atopisk eksem, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene ”*Sekretariatets vurdering*”. Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 15. april 2020



Opsummering

Baggrund

Dupilumab er indiceret til behandling af moderat til svær atopisk eksem (AD) hos børn og unge fra 12-17 år, som er kandidater til systemisk behandling. Omkring 15-30 patienter i aldersgruppen er aktuelt kandidater til behandling med dupilumab, og omkring 13-16 nye patienter kandiderer årligt til den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Sanofi-Aventis.

Analyse

Analysen estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med dupilumab over en tidshorizont på 10 måneder. Dupilumab sammenlignes med ciclosporin, der er godkendt til behandling fra 16 år, samt off-label-behandlingsalternativerne azathioprin, methotrexat og mycophenolat mofetil.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Sekretariatet har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient ved brug af dupilumab sammenlignet med ciclosporin i hovedanalysen. De inkrementelle omkostninger er angivet i sygehusapotekets indkøbspris (SAIP).

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for dupilumab ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med ciclosporin over en tidshorizont på 10 måneder. Hvis analysen udføres med apotekets indkøbspris (AIP), bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 54.000 DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af dupilumab som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 0,76 mio. DKK i år 5.

Konklusion

Behandling med dupilumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med ciclosporin. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for dupilumab, men også hospitalsomkostningerne forbundet med behandling med ciclosporin er af betydning for analysens resultat. Behandlingslængden med lægemidlerne er af afgørende betydning for de inkrementelle omkostninger og er et usikkert parameter i analysen. Usikkerheden skyldes, at der kan forekomme stor variation i behandlingslængden mellem patienterne og derfor også omkostningen pr. patient.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15.04.2020
Ikrafttrædelsesdato	15.04.2020
Dokumentnummer	74872
Versionsnummer	1.0
Arbejdsgruppe	Mark Friborg, Emma Munk



Liste over forkortelser

AD	Atopisk eksem
AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
EASI	Eczema Area and Severity Index
RCT	Randomiseret klinisk studie
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser



1. Baggrund for den økonomiske analyse

Sanofi-Aventis (herefter omtalt som ansøger) er indehaver af markedsføringstilladelsen for dupilumab og har den 31. januar 2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af dupilumab som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den økonomiske analyse, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte økonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

Atopisk eksem (AD) er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe (1). Hos 12-17-årige optræder eksemet typisk i området omkring hoved og hals samt på hænderne. AD er desuden karakteriseret ved perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling.

Det anslås, at den årlige prævalens af AD blandt unge i Danmark er ca. 6,7 % (2,3). Der findes dog ikke nogen opgørelse over prævalensen af AD i Danmark opdelt på sygdommens sværhedsgrad (2,3).

Denne analyse omhandler unge patienter, der befinder sig inden for EMA-indikationen, som begrænser sig til 12-17-årige patienter med moderat til svær atopisk eksem.

Fagudvalget har defineret to grupper af patienter, hvor behandlingen med dupilumab findes relevant:

- Patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær AD, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemiske behandling.
- Patienter i alderen 12-17 år med svær AD, som er kandidater til systemisk ciclosporin, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet.

1.1.1 Komparator

Fagudvalget har defineret ciclosporin, azathioprin, methotrexat og mycophenolat mofetil som komparatorer til dupilumab, for populationen specificeret ovenfor, se Tabel 1.



Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær AD, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemiske behandling	1: Ciclosporin 2: Azathioprin 3: Methotrexat 4: Mycophenolat mofetil
Patienter i alderen 12-17 år med svær AD, som er kandidater til systemisk ciclosporin, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet	Ciclosporin

1.2 Problemstilling

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 den nævnte indikation.

Fagudvalget har vurderet den kliniske merværdi af dupilumab og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til 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?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med ciclosporin og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling, og som er kandidater til systemisk ciclosporin (dvs. hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt af den systemiske behandling på grund af svær opblussen i eksemet)?



2. Vurdering af den økonomiske analyse

Ansøger har indsendt en model, som består af to økonomiske analyser, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for dupilumab sammenlignet med henholdsvis ciclosporin, azathioprin, methotrexat og mycophenolat mofetil. Den ene økonomiske analyse inkluderer patienter med et længerevarende behandlingsbehov (klinisk spørgsmål 1), den anden patienter med et akut behandlingsbehov (klinisk spørgsmål 2). I det nedenstående vil den økonomiske model, som ligger til grund for analyserne og estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den økonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved at behandle AD hos patienter i alderen 12-17 år med dupilumab sammenlignet med de systemiske alternativer nævnt ovenfor.

Ansøger har konsulteret to klinikere om behandlingsforløbet ved behandling af AD-patienter med dupilumab. Ifølge de to klinikere skal behandlingsresponsen vurderes efter 16 ugers behandling. Ved positiv effekt fortsættes behandlingen, og ved negativ effekt seponeres behandlingen. Omkostningsmodellen inkluderer derfor behandlingsfrafald efter 16 uger som et parameter i omkostningsanalysen for patienter med et længerevarende behandlingsbehov. Data for behandlingsfrafald i sammenligningen mellem dupilumab, ciclosporin, azathioprin, methotrexat og mycophenolat mofetil er baseret på data fra to kliniske studier (4,5). Simpson et al. 2019-studiet (4) undersøgte effekten ved behandling med dupilumab blandt unge med moderat til svær AD, målt med Eczema Area and Severity Index (EASI) score, og fandt, at 61,0 % opnåede EASI-50 (50 % reduktion i EASI score) i løbet af de første 16 ugers behandling. Baseret på dette antager ansøger, at 39 % frafalder behandling med dupilumab efter 16 uger. Behandlingsfrafald for komparatorerne er ekstraheret fra Védie et al.-studiet (5), som undersøger effekten af systemisk behandling. Der foreligger ikke data for patientfrafaldet for mycophenolat mofetil efter 16 uger, hvorfor ansøger vælger at anvende et gennemsnit for behandlingsfrafaldet ved de andre komparatorer. Patientfrafaldet ved behandling med de forskellige alternativer i analysen er præsenteret i Tabel 2.



Tabel 2: Patientfracfald efter uge 16, grundet manglende respons på behandling.

Lægemiddel	Frafaldsprocent efter 16 uger	Kilde
Dupilumab	39,0 %	Simpson et al. (4)
Ciclosporin	34,1 %	Védie et al. (5)
Azathioprin	62,5 %	Védie et al. (5)
Methotrexat	44,4 %	Védie et al. (5)
Mycophenolat mofetil	47,0 %	Antagelse

2.1.1 Modelbeskrivelse

Behandlingslængden for alternativerne er i omkostningsmodellen baseret på estimater fra to klinikere. Som skrevet i det ovenstående anslog de et gennemsnitligt behandlingsforløb på 16 uger, hvorefter patientens respons på den systemiske behandling vurderes. Ved positiv respons fortsætter behandlingen i gennemsnit ét år, og en gennemsnitlig behandlingslængde på 16 måneder (16 uger + 1 år) er valgt i ansøgers hovedanalyse for patienter med et længerevarende behandlingsbehov (klinisk spørgsmål 1). Til patienter med et akut behandlingsbehov (klinisk spørgsmål 2) har ansøger valgt en behandlingslængde for systemisk behandling på enten 2 uger eller 16 uger, uden yderligere efterbehandling. For ciclosporin er et behandlingsstop på 24 måneder inkorporeret i omkostningsmodellen, da ciclosporin er et behandlingsstop på 24 måneder ifølge Medicinrådets protokol, ikke må gives mere end to år pr. levetid (6).

Omkostningsmodellen kan tage højde for behandlingsfracfald efter uge 16, hvor patientens respons vurderes. Patienter frafalder behandlingen, hvis de efter 16 uger ikke opnår EASI-50. Behandlingsfracfald er inkluderet i omkostningsanalysen for patienter med længerevarende behandlingsbehov og er ikke inkluderet i omkostningsanalysen for patienter med et akut behandlingsbehov. Behandlingsfracfaldene i ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 2. Ydermere er opblussen i sygdommen (flares) inkluderet i omkostningsmodellen. I begge omkostningsanalyser er systemisk behandling med ciclosporin valgt som komparator i hovedanalysen.

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget for atopisk eksem har informeret sekretariatet om, at et akut behandlingsforløb på enten 2 uger eller 16 uger med dupilumab er usandsynligt i dansk klinisk praksis. Derfor vælger sekretariatet kun at præsentere ansøgers analyse for patienter med et længerevarende behandlingsbehov.

Sekretariat vælger i sin hovedanalyse kun at præsentere resultaterne for patienter med et længerevarende behandlingsbehov.



2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv og har i hovedanalysen en tidshorisont på 16 måneder. Ansøger har fastlagt tidshorisonten på baggrund af udtalelser fra to klinikere vedrørende behandlingens længde ved systemisk behandling med dupilumab, som beskrevet i 2.1.1.. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget for atopisk eksem har informeret sekretariatet om, at behandlingens længde for dupilumab efter responsvurderingen i uge 16 er reduceret fra 12 måneder til 6 måneder, både almindelig behandling og behandling af akut opblussen i eksem. På baggrund af dette vælger sekretariatet at ændre tidshorisonten i sin hovedanalyse til 10 måneder (16 uger + 6 måneder), da det er fagudvalgets og sekretariatets vurdering, at dette i højere grad afspejler den gennemsnitlige behandlingens længde for dupilumab i dansk klinisk praksis.

Sekretariatet accepterer ansøgers valg. Dog ændrer sekretariatet tidshorisonten fra 16 måneder til 10 måneder i sin hovedanalyse.

2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne ved behandling af AD-patienter i alderen 12-17 år med dupilumab, sammenlignet med behandling med ciclosporin, azathioprin, methotrexat og mycophenolat mofetil. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger altid på AIP, hvilket i nærværende dokument udskiftes med SAIP.

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Alle de systemiske alternativer inkluderet i analysen doseres baseret på legemsvægt. Ansøger har anvendt en gennemsnitlig patientvægt på 65,3 kg, som er et vægtet gennemsnit for patienter i to randomiserede kontrollerede studier (RCT), hvoraf det ene endnu ikke er publiceret (4). RCT'erne inkluderer patienter tilsvarende den ansøgte indikation (4). Doseringen af dupilumab kommer fra produktresuméet for dupilumab (7), mens doseringen af de systemiske alternativer kommer fra fagudvalget for atopisk eksem.

Dupilumab administreres subkutan i to forskellige styrker, afhængig af patientens vægt:

- Under 60 kg: Initial dosis på 400 mg. Herefter vedligeholdelsesdosis på 200 mg hver 2. uge.
- Over 60 kg: Initial dosis på 600 mg. Herefter vedligeholdelsesdosis på 300 mg hver 2. uge.

Da prisen på dupilumab 200 mg og 300 mg er ens, er der ikke taget højde for denne fordeling i analysen.



For ciclosporin er angivet en daglig dosis på 2-5 mg. pr. kg. Ansøger har anvendt en daglig dosis ciclosporin på 200 mg.

For azathioprin er angivet en daglig dosis på 1-3 mg. pr. kg. Ansøger har anvendt en daglig dosis azathioprin på 150 mg.

For methotrexat er angivet en daglig dosis på 0,3-0,6 mg. pr. kg. Ansøger har anvendt en daglig dosis methotrexat på 5 mg.

For mycophenolat mofetil er angivet en daglig dosis på 30-40 mg. pr. kg. Ansøger har anvendt en daglig dosis mycophenolat mofetil på 2.500 mg.

Information om de inkluderede lægemidler er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 3: Information om de inkluderede lægemidler samt anvendte lægemiddelpriser, SAIP, december 2019.

Lægemiddel	Styrke, mg	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Dupilumab	200	Vægtbaseret*	2 stk. inj.-væske	██████	Amgros
Dupilumab	300	Vægtbaseret*	2 stk. inj.-væske	██████	Amgros
Ciclosporin	100	200 mg/dag	50 stk.	██████	Amgros
Azathioprin	50	150 mg/dag	100 stk.	██████	Amgros
Methotrexat	2,5	5 mg/dag	100 stk.	██████	Amgros
Mycophenolat mofetil	500	2500 mg/dag	150 stk.	██████	Amgros

*Gennemsnitsvægten er 65,3 kg.

Sekretariatets vurdering

Ansøger anvender en gennemsnitsvægt på 65,3 kg, som beror på gennemsnittet af patienterne fra Simpson et al. 2019-studiet og et upubliceret studie (4). Gennemsnitsvægten fra Simpson et al. 2019 er 65,2 kg, og sekretariatet accepterer derfor ansøgers estimat. Ansøger vælger at ekskludere omkostninger til tillægsbehandling med fugtighedscremer og topikale glukokortikoider i sin hovedanalyse, da omkostningerne er ens for alternativerne. Sekretariatet anvender den billigste version af lægemidlerne i sin hovedanalyse.

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser for lægemiddelomkostninger.



2.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger opdeler hospitalsomkostninger i omkostninger til lægemiddeladministration på hospitalet, ambulante kontrolbesøg, ambulante blodprøvekontroller og behandlingsomkostninger ved flares.

Dupilumab har indikation til hjemmebehandling. Ansøger har konsulteret klinikere, som vurderer, at dupilumab først bør udskrives til hjemmebehandling, efter patienten og/eller omsorgspersoner har modtaget undervisning i forberedelse og administration af dupilumab (7). Ansøger antager derfor, at den første administration af dupilumab foregår på hospitalet, mens de resterende administrationer foregår som hjemmebehandlinger. Alle komparatorerne administreres oralt og har derfor ingen administrationsomkostninger.

Ansøger antager, at flares vil medføre et ekstra ambulante besøg, samt at den systemiske behandling vil fortsætte ved flares. Antal årlige flares ved behandling med dupilumab og komparatorerne er estimeret baseret på data fra LIBERTY AD CHRONOS-studiet (8). I studiet angives, at patienter behandlet med dupilumab i gennemsnit oplever 0,19 flares om året, mens patienter behandlet med placebo i gennemsnit oplever 0,77 flares årligt. Antallet af årlige flares for komparatorerne antages at være forskellen mellem antallet af flares for dupilumab og placebo.

Til at estimere hospitalsomkostningerne ved ambulante besøg anvender ansøger DRG2017-taksten præsenteret i Tabel 4 og fremskriver til et 2019 prisniveau.

Tabel 4: DRG2017-taksten anvendt til estimering af hospitalsomkostninger ved ambulante besøg. Enhedsprisen er i tabellen angivet i 2019-prisen.

Takst	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Ambulant besøg, pat. Mindst 7 år	691	BG50A	DRG2017-takster

Ansøger har også medtaget omkostninger til kontrolbesøg og blodprøvekontroller. Ifølge produktresuméet for dupilumab er det ikke nødvendigt at foretage jævnlige blodprøvekontroller under behandlingsforløbet (7). Ansøger har derfor ikke inkluderet hospitalsomkostninger til blodprøvekontroller ved behandling med dupilumab i sin hovedanalyse, og de er i hovedanalysen kun inkluderet for komparator. I en følsomhedsanalyse er blodprøvekontroller også inkluderet ved behandling med dupilumab.

Ansøger har konsulteret klinikere angående antal kontroller og blodprøvekontroller ved behandling med dupilumab og komparatorerne. På denne baggrund antages, at patienter i længerevarende behandling har fire almindelige kontroller årligt, udover det første besøg hvor behandlingen udskrives. Grundet bivirkningsprofilerne for komparatorerne indkaldes patienter, der behandles med disse alternativer til blodprøvekontroller ud over de almindelige kontroller. Baseret på udsagn fra klinikere antager ansøger, at patienterne indkaldes til fire blodprøvekontroller de to første måneder og herefter en blodprøve hver anden måned. Klinikere har informeret ansøger om, at kun Region Nordjylland foretager



blodprøvekontroller i almen praksis. Derfor antages det, at 85 % af blodprøvekontrollerne foregår ambulantly på hospitalerne, mens de resterende 15 % foretages i almen praksis.

Det årlige antal almindelige kontroller og blodprøvekontroller ved behandling med alternativer kan ses i Tabel 5. Tabellen tager udgangspunkt i ciclosporin, da det er komparatoren i ansøgers hovedanalyse for patienter med et længerevarende behandlingsbehov. Til estimeringen af hospitalsomkostningen ved almindelige kontroller og blodprøvekontroller er anvendt DRG-taksten præsenteret i Tabel 4.

Tabel 5: Ansøgers antagelser vedrørende kontroller og blodprøvekontroller ved længerevarende behandling med dupilumab og ciclosporin.

Behandling	Antal kontroller	Antal blodprøvekontroller	Ambulant blodprøve	Blodprøve i almen praksis
Dupilumab				
Første år	4	0	0	0
Efterfølgende år	4	0	0	0
Ciclosporin				
Første år	4	11	9,35	1,65
Efterfølgende år	2	6	5,1	0,9

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet ændrer ansøgers fremskrevne takst til DRG2020-taksten, da sekretariatet har stigende fokus på at ensrette analyser og derfor er overgået til kun at anvende DRG2020-takster. Denne rettelse er dog af minimal betydning for resultatet i denne konkrete sag.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang. Dog anvender sekretariatet DRG2020-taksten med koden 09MA98 til estimering af omkostningen ved ambulante besøg i sin hovedanalyse, i stedet for fremskrevne DRG2017-takster.

2.2.3 Tværsektorielle omkostninger

Ansøger har konsulteret klinikere vedrørende de behandlingsrelaterede bivirkninger ved behandling med dupilumab og komparatorerne. Ud fra de bivirkninger, som er angivet ved behandling med dupilumab i produktresuméet (7), vurderer klinikerne, at øjenbetændelse er den eneste ressourcekrævende bivirkning, og at ca. 28 % af patienterne vil opleve at få øjenbetændelse i behandlingsforløbet med dupilumab (9). Ud af de 28 % vil 10 % (2,8 %) i det første år have behov for en konsultation med en øjenlæge, mens 5 % (1,4 %) vil have behov for en konsultation i efterfølgende år.



Ifølge de to klinikere, ansøger har konsulteret, er nyrefunktionspåvirkning den mest relevante bivirkning ved behandling med ciclosporin, men grundet den udtalte monitorering af patienten under behandling med ciclosporin opfanges bivirkningen, inden den bliver alvorlig. Hyperlipidæmi er en almindelig bivirkning ved ciclosporin, som ifølge klinikerne medfører besøg i almen praksis. Ansøger har på baggrund af information fra de to klinikere antaget, at 28 % af patienterne oplever nyrefunktionspåvirkning, hvoraf 15 % (4,2 %) vil have behov for besøg i almen praksis i det første år, mens 10 % (2,8 %) vil have behov for et besøg i de efterfølgende år.

Til estimeringen af de tværsektorielle omkostninger forbundet med bivirkninger og blodprøvekontroller i almen praksis er anvendt de takster, der præsenteres i Tabel 6.

Tabel 6: Tværsektorielle omkostninger til øjenlæge, konsultation og blodprøve. FAS: Foreningen af Speciallæger.

Element	Takst [DKK]	Kilde
Øjenlæge	244,66	FAS, takstkort 14B
Konsultation i almen praksis	143,44	Lægernes honorartabel
Blodprøvekontrol i almen praksis	49,15	Lægernes honorartabel

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

2.2.4 Patientomkostninger

Estimeringen af patientomkostninger er baseret på patientens tidsforbrug i forbindelse med ambulante besøg, besøg i almen praksis samt transportomkostninger. Ansøger har anvendt Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger i sin estimering af patientomkostninger (10): 182,72 DKK pr. patienttime og 100 DKK pr. transporttime.

Dupilumab har indikation til hjemmebehandling, og kun den første administration foregår derfor ambulant på hospitalet. På baggrund af udsagn fra de to klinikere har ansøger antaget, at dette besøg tager to timer, og at patienten i gennemsnit bruger en time på transport og eventuel ventetid på hospitalet. De resterende ambulante kontroller og blodprøvekontroller er antaget at vare to timer i alt inklusive en times transport- og ventetid. Patientomkostninger til besøg i almen praksis samt besøg hos øjenlæge er sat til at vare en time i alt inklusive transporttid og ventetid.

Ansøgers estimerede patienttid kan ses i Tabel 7.



Tabel 7: Ansøgers estimat af patienttid i forbindelse med ambulante besøg og besøg i almen praksis.

	Patienttid inkl. transport [timer]
Ambulant besøg, administration af dupilumab	3
Ambulante kontroller	2
Ambulante blodprøvekontroller	2
Besøg i almen praksis	1
Besøg hos øjenlæge	1

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men opdaterer enhedsomkostningen pr. patienttid til den nyeste version af Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger (179 DKK).

2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen.

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Anvendelse af DRG2019-takster
- Forlængelse af den gennemsnitlige behandlingstid for dupilumab og komparatorerne fra 12 til 60 måneder
- Inklusion af blodprøvekontroller for dupilumab

Sekretariatets vurdering

Ansøger har baseret behandlingstiderne på udtalelser fra to klinikere. På trods af dette vurderer sekretariatet, at der er stor usikkerhed forbundet med behandlingstiden for dupilumab, da der ikke eksisterer nogle konkrete kriterier for, hvornår dupilumab seponeres. Derfor vælger sekretariatet at præsentere følsomhedsanalyser, som viser de inkrementelle omkostninger ved behandlingstider på 1, 2, 3, 4 og 5 år (60 måneder). Sekretariatet præsenterer også ansøgers følsomhedsanalyse, der inkluderer blodprøvekontroller for dupilumab, da det forventes at have indflydelse på resultatet.

Desuden præsenterer sekretariatet resultatet for analyserne, der anvender hhv. azathioprin, methotrexat og mycophenolat mofetil som komparator.

Sekretariatet præsenterer ikke følsomhedsanalysen, som anvender DRG2019-takster i ansøgers analyse i stedet for DRG2017, da sekretariatet i sin egen hovedanalyse for



omkostningerne pr. patient anvender DRG2020-taksten med koden 09MA98, som er tilsvarende DRG2019-taksten.

Sekretariatet vælger at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser med undtagelse af følsomhedsanalysen, der anvender DRG2019-taksten for ambulante besøg.

2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 8 er basisantagelserne i ansøgers hovedanalyse angivet, sammenlignet med de ændringer som sekretariatet har lavet i sin hovedanalyse.

Tabel 8: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	16 måneder	10 måneder
Diskonteringsrate	4 %	4 %
Omkostninger		
	Lægemiddel	Lægemiddel
	Hospital	Hospital
	Tværasektorielle	Tværasektorielle
	Patient og transport	Patienttid og transport
Behandlingsfrafald, uge 16		
Dupilumab	40 %	40 %
Komparator	34 %	34 %
Dosering		
Dupilumab	Vægtbaseret	Vægtbaseret
Ciclosporin	Vægtbaseret	Vægtbaseret
Azathioprin	Vægtbaseret	Vægtbaseret
Methotrexat	Vægtbaseret	Vægtbaseret
Mycophenolat mofetil	Vægtbaseret	Vægtbaseret



3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Reducering af behandlingens længde fra 16 måneder til 10 måneder
- Anvendelse af DRG2020-takst i stedet for en fremskrevet DRG2017-takst, til estimering af hospitalsomkostningen ved ambulante besøg
- Anvendelse af den nyeste version af Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger, til estimering af patienttid på 179 DKK i stedet for 182 DKK

Den inkrementelle omkostning for dupilumab ved behandling af patienter med et længevarende behandlingsbehov bliver ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med ciclosporin over en tidshorisont på 10 måneder. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 54.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 9.

Tabel 9: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med ciclosporin over en tidshorisont på 10 måneder, DKK, diskonterede tal.

	Dupilumab	Ciclosporin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.273	16.545	-10.272
Tværsætorielle omkostninger	4	221	-216
Patientomkostninger	1.780	4.531	-2.751
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

I Tabel 10 præsenteres resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser. Tabellen angiver inkrementelle omkostninger for dupilumab i de forskellige følsomhedsanalyser. I de følsomhedsanalyser, hvor der ikke er ændret på komparator, er dupilumab sammenlignet med ciclosporin. I følsomhedsanalyserne, der ændrer komparator, er behandlingens længde 10 måneder.



Tabel 10: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser. Tabellen viser de inkrementelle omkostninger for dupilumab i følsomhedsanalyserne, sammenlignet med den inkrementelle omkostning for dupilumab i hovedanalysen.

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostning
Sekretariatets hovedanalyse	██████
Behandlingslængde 1 år	██████
Behandlingslængde 2 år	██████
Behandlingslængde 3 år	██████
Behandlingslængde 4 år	██████
Behandlingslængde 5 år	██████
Inklusion af blodprøvekontroller for dupilumab	██████
Azathioprin som komparator	██████
Methotrexat som komparator	██████
Mycophenolat mofetil som komparator	██████



4. 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 bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier. I budgetkonsekvenserne er inkluderet de samme omkostninger som i analysen af omkostning pr. patient, dog er patientomkostninger ekskluderet og omkostningerne er ikke diskonterede.

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

I Medicinrådets protokol (6) for dupilumab til patienter med svær AD i alderen 12-17 år er der angivet en prævalens på mellem 15-30 patienter, og ansøger har på den baggrund antaget en prævalens på 23 patienter i sin budgetkonsekvensanalyse. Ydermere angiver Medicinrådets protokol en årlig incidens på 13-16 nye patienter, og en årlig incidens på 15 nye patienter er antaget i ansøgers budgetkonsekvensanalyse.

Ansøger antager for både dupilumab og ciclosporin, at 30 % af de 23 prævalente patienter med AD vil være kandidater til dupilumab i hvert år af budgetkonsekvenserne. Derudover antager ansøger, at 100 % af det estimerede patientantal vist i Tabel 11 får dupilumab, hvis det anbefales, mens 0 % får dupilumab, hvis det ikke anbefales.

Ydermere er det antaget, at 90 % af patienterne opstarter behandling med et langvarigt behandlingsbehov, mens de resterende 10 % opstarter behandlingen akut og kun behandles i 2 til 16 uger. Da analysens fokus er patienter i alderen 12-17 år, medtages i budgetkonsekvensanalysen kun patienter, som påbegynder behandling, inden de fylder 18 år. Derfor er et aldersbetinget drop-out inkluderet i hovedanalysen for budgetkonsekvenserne, for at tage højde for at nogle patienter ryger ud af indikationen hvert år efter år 1, fordi de fylder 18 år. Ansøger antager, at aldersfordelingen mellem 12-17 år i den prævalente population på 23 patienter er uniformt fordelt med ca. 17 % i hver aldersgruppe. For de 15 nye årlige patienter antages det, at 75 % påbegynder behandling, fordi de fylder 12 år, mens de resterende 25 % ligeledes er uniformt fordelt mellem 13-17 år.

Tabel 11 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.



Tabel 11: Ansøgers estimat af antal patienter pr. år i budgetkonsekvensanalysen i det scenarie at dupilumab anbefales som mulig standardbehandling, og at det ikke anbefales som mulig standardbehandling.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupilumab	6,21	7,67	8,77	9,59	10,21
Ciclosporin	0	0	0	0	0

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dupilumab	0	0	0	0	0
Ciclosporin	6,21	7,67	8,77	9,59	10,21

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet har ikke taget højde for de patienter, som opstarter behandling med et kortvarigt behandlingsbehov (akut behandling), da Fagudvalget for atopisk eksem har vurderet, at alle patienter, der opstarter behandling med dupilumab, vil have et langvarigt behandlingsbehov, også de patienter som opstarter behandling af akut opblussen af eksem. Derfor ændrer sekretariatet andelen, der opstarter med langvarigt behandlingsbehov fra 90 % til 100 % i sin egen budgetkonsekvensanalyse, hvilket resulterer i et patientestimat på 11,34 i år 5.

Sekretariatet udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor andelen af patienter, som opstarter behandling med et langvarigt behandlingsbehov, er sat til 100 % i stedet for 90 %. Sekretariatet accepterer ellers ansøgers tilgang i budgetkonsekvensanalysen.

4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Behandlingslængde på 10 måneder i stedet for 16 måneder
- Anvendt DRG2020-takst i stedet for DRG2017-takst til ambulante besøg
- Ændret andelen af patienter som opstarter behandling med et længerevarende behandlingsbehov fra 90 % til 100 %

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,76 mio. DKK i år 5.



Resultatet af sekretariatets budgetkonsekvensanalyse er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12: Resultatet af sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, angivet i mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Diskussion

Behandling med dupilumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med ciclosporin. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for dupilumab, men også hospitalsomkostningerne i forbindelse med behandling med ciclosporin har betydning for resultatet.

5.1 Usikkerheder

Behandlingslængden er af stor betydning for analysens resultat. Da der er stor variation i behandlingslængden for de patienter, som indgår i nærværende analyse, blev der udarbejdet følsomhedsanalyser, som belyser betydningen af at anvende længere behandlingslængder end de 10 måneder anvendt i sekretariatets hovedanalyse. Følsomhedsanalyserne viser, at behandlingslængden er den parameter i analysen, som har størst betydning for resultatet. Hvis behandlingslængden i praksis bliver længere end de 10 måneder for dupilumab, vil meromkostningerne for behandlingen pr. patient stige betydeligt, og det vil også påvirke budgetkonsekvenserne. Hertil kan nævnes, at dupilumab også har indikation til patienter over 18 år med moderat til svær atopisk eksem, og set over en livslang behandling vil de inkrementelle omkostninger for dupilumab se væsentlig anderledes ud. I nærværende analyse er de inkrementelle omkostninger over en livslang behandling dog ikke relevante, da analysen fokuserer på patienter i alderen 12-17 år. Der er ikke præsenteret følsomhedsanalyser på andre behandlingslængder med komparator, da omkostningerne ved behandling med disse lægemidler er minimale og kun har mindre betydning for resultatet.

Valg af komparator er af mindre betydning for resultatet. Følsomhedsanalyserne der anvender andre systemiske behandlinger end ciclosporin, som komparator viser, at den inkrementelle omkostning forbundet med behandling med dupilumab ikke ændrer sig betydeligt hverken i sammenligningen med azathioprin, methotrexat eller mycophenolat mofetil.

Der er i nærværende analyse ikke udarbejdet følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne, da sekretariatet ikke har et mere plausibelt estimat for markedsoptaget end det, ansøger har præsenteret i sin analyse af budgetkonsekvenserne. Det skal dog bemærkes, at markedsoptaget ved en anbefaling af dupilumab som mulig standard behandling kan være højere end 30 %, særligt i de efterfølgende år. Dette skyldes, at de nuværende alternativer anvendes off-label, har ugunstige bivirkningsprofiler samt at ciclosporin kun må anvendes to år pr. levetid.



6. Referencer

1. Thomsen S, Agner T. Behandling af atopisk eksem. Rationel farmakoterapi 8. [Internet]. 2010. Available from: www.sst.dk
2. Mortz C, Lauritsen J, Bindslev-Jensen C, Andersen K. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. 2001;
3. Christiansen E, Kjaer H, Eller E, Bindslev-Jensen C. The prevalence of atopic diseases and the patterns of sensitization in adolescence. 2016;
4. Simpson E, Paller A, Siegfried E, Boguniewics M, Sher L. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial. 2019;
5. Védie A-L, Ezzedine K, Amazan E, Boralevi F. Long-term use of systemic treatments for moderate to severe atopic dermatitis in adults: A monocentric retrospective study. 2016;
6. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem (12-17 år). 2019;
7. EMA - European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Relig Hum Rights. 2010;5(2-3):191-4.
8. Blauvelt A, Bruin-Weller M de, Gooderham M, Cather J. 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;
9. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C. 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 .
10. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [Internet]. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/12930/vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger-vers-13.pdf>



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse for patienter med et længerevarende behandlingsforløb, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient for dupilumab [REDACTED] DKK sammenlignet med ciclosporin over en tidshorisont på 16 måneder.

Resultaterne for omkostningerne i ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for dupilumab sammenlignet med ciclosporin over en tidshorisont på 16 måneder, DKK, diskonterede tal.

	Dupilumab	Ciclosporin	Inkrementelle omkostninger
Lægemeddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	3.277	8.288	-5.011
Tværasektorielle omkostninger	6	282	-276
Patientomkostninger	2.397	5.990	-3.593
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 14.

Tabel 14: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, angivet i mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk