

Medicinrådets anbefaling  
vedr. dupilumab til  
behandling af voksne  
med moderat til svær  
prurigo nodularis

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 22. november 2023

**Ikrafttrædelsesdato** 22. november 2023

**Dokumentnummer** 184105

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Dupilumab (Dupixent)

**Indikation** Dupixent er indiceret til behandling af moderat til svær prurigo nodularis (PN) hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling

**Lægemiddelfirma** Sanofi

**ATC-kode** D11AH05

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 1. juli 2022

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 13. juni 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 13. oktober 2023

**Rådets anbefaling** 22. november 2023

**Sagsbehandlingstid** 162 dage (23 uger og 1 dag)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende atopisk eksem



## Anbefaling

Medicinerådet anbefaler dupilumab til voksne patienter med moderat til svær prurigo nodularis (PN), som er en sjælden, kronisk hudsygdom. Anbefalingen omfatter patienter med utilstrækkelig effekt af lokalbehandling og mindst en anden systemisk behandling afprøvet i mindst tre måneder. Anbefalingen omfatter ikke andre typer af prurigo (kløe).

Dupilumab i kombination med lokalbehandling er effektivt til at reducere kløe og sværhedsgrad af moderat til svær PN samt til at forbedre livskvaliteten sammenlignet med nuværende standardbehandling bestående af topikale glukokortikoider (lokalbehandling).

Medicinerådet har tidligere anbefalet dupilumab til atopisk eksem. Effekt, bivirkninger og omkostninger er på samme niveau ved brug af dupilumab til PN som til atopisk eksem.

Medicinerådet efterspørger, at brugen af dupilumab til PN registreres i en klinisk database.

Kriterier for opstart, monitorering og seponering kan læses på Medicinerådets hjemmeside sammen med anbefalingen.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet dupilumab til behandling af voksne patienter med moderat til svær prurigo nodularis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi.

## Prurigo nodularis (PN)

PN er en kronisk hudsygdom karakteriseret ved hårde, meget kløende knuder (noduli) på op til 3 cm i diameter. PN involverer neural sensibilisering for kløe og udvikling af en itch-scratch cyklus[1]. Sammenlignet med andre hudsygdomme, herunder atopisk eksem og nældefeber er kløen ved PN mere intens og patienternes livskvalitet er påvirket i større grad [2].

PN hører under diagnosen kronisk kløe, som stilles klinisk på baggrund af: kronisk kløe i mindst 6 uger, historik og/eller tegn på gentagen kradning (sår og ar), lokale eller generelle læsioner af huden. Undergruppen af kronisk kløe afgøres af den kliniske manifestation af læsionerne, som kan have forskellig karakter. PN karakteriseret ved nodulære læsioner er den hyppigste undergruppe. Sværhedsgraden af PN kan inddeles på en skala fra 0-4, vurderet ud fra antallet af noduli: 0 = *clear* (ingen noduli), 1 = *almost clear* (1-5 noduli), 2 = *mild* (6-19 noduli), 3 = *moderat* (20-100), 4 = *svær* (over 100 noduli).

Medicinrådet anslår, at der aktuelt er omkring 1100 patienter med PN i Danmark, heraf ca. 120 med moderat til svær PN, som alle vil være kandidater til systemisk behandling. Ca. halvdelen af patienterne har atopisk disposition og derfor vil en del også have anden atopisk sygdom, fx atopisk eksem, og de vil muligvis allerede være i behandling med dupilumab. Medicinrådet anslår derfor, at der aktuelt er ca. 60 patienter, som vil være kandidater til dupilumab og ikke får det i forvejen. Medicinrådet forventer, at der aktuelt er en del patienter, som lever med sygdommen uden at være i behandling, fordi de ikke har haft effekt af den behandling, som hidtil er tilbudt. Medicinrådet anslår, at ca. 60 nye patienter hvert år får diagnosen PN, heraf 8 i moderat til svær grad. Disse 8 vil alle være kandidater til systemisk behandling og potentielt dupilumab. Heraf vil ca. halvdelen i forvejen få dupilumab på grund af anden atopisk sygdom. Derfor forventer Medicinrådet, at der ved en anbefaling af dupilumab vil være 10-30 nye patienter hvert år de første 2-3 år, herefter ca. 4 nye patienter pr. år.

## Dupilumab

Dupilumab (Dupixent) er et biologisk lægemiddel, som hæmmer interleukin (IL)-4 og IL-13-signaler og derved reducerer symptomerne ved PN. Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at reducere symptomerne. Dupilumab gives som subkutane injektioner og den anbefalede dosis til voksne er: startdosis på 600 mg (2 x 300 mg) efterfulgt af 300 mg hver anden uge. Ved behandling af PN med



dupilumab bør effekten vurderes efter 24 ugers behandling, hvorefter der tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte uændret, seponeres, eller om dosis bør justeres.

### **Nuværende behandling i Danmark**

Der er begrænsede muligheder for behandling af prurigo nodularis. Der er ingen EMA-godkendte lægemidler til indikationen, udover dupilumab. Som lokalbehandling anvendes blandt andet stærkt virkende (gruppe III-IV) topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme, evt. under tildækning), lysterapi, zinklimbandage og steroid injektion [3]. Hos patienter med moderat til svær PN er effekten af lokalbehandling ofte utilstrækkelig og må suppleres med systemisk behandling. Hyppigst anvendes methotrexat. Til svær PN kan thalidomid anvendes, dog kun i en begrænset periode, da potentielt alvorlige bivirkninger er meget almindelige, herunder irreversibel neuropati. Begge lægemidler anvendes off-label til patienter med PN. Det anslås, at ca. 30 % oplever effekt af disse behandlinger [3]. Hvorvidt behandlingseffekten er tilstrækkelig, vurderes løbende ud fra kløe, livskvalitet, PN-sværhedsgrad samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten.

### **Effekt og sikkerhed**

Effekten af dupilumab sammenlignet med placebo er dokumenteret i to randomiserede kliniske studier (LIBERTY-PN PRIME og PRIME2) med i alt 311 voksne patienter med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling. I studierne gives både dupilumab og placebo i kombination med lokalbehandling.

Dupilumab var mere effektivt end placebo til at reducere omfanget og sværhedsgraden af kløe, målt ved WI-NRS (*Worst Itch Numeric Rating Scale*), hvor patienten vurderer intensiteten af kløen på en skala fra 0 til 10 (0 er ingen kløe og 10 er værst tænkelig kløe). Efter 24 ugers behandling oplevede 59 % af de patienter, der blev behandlet med dupilumab, en væsentlig forbedring i deres symptomer (dvs. en reduktion på mindst 4 point i WI-NRS) sammenlignet med 19 % af de patienter, der fik placebo. Dupilumab var ligeledes mere effektiv end placebo vurderet ud fra antal noduli, hvor knap halvdelen af patienterne opnåede sværhedsgrad 0-1 med dupilumab, mens den tilsvarende andel for placebogruppen var ca. 17 %. Patienterne oplevede en større forbedring af livskvalitet med dupilumab sammenlignet med placebo (henholdsvis 12 og 6 points forbedring, målt ved spørgeskemaet DLQI, som scores på en skala fra 0-30).

De rapporterede bivirkninger i de to kliniske studier svarer til de bivirkninger, der er kendt ved brug af dupilumab til andre indikationer, hyppigst reaktioner på indstiksstedet, konjunktivitis (rødme og ubehag i øjet), herunder konjunktivitis som følge af allergi, ledsmerter, forkølelsessår og forhøjede niveauer i blodet af eosinofiler (en type hvide blodlegemer). Dog er forekomsten af konjunktivitis mindre hyppig hos patienter med PN end hos patienter med atopisk eksem. Alvorlige bivirkninger (serumsygdom, anafylaksi og hornhindebetændelse med sår dannelse) forekommer meget sjældent.

Der er to væsentlige usikkerheder i datagrundlaget:

- Komparator er placebo (+ lokalbehandling), selv om der findes systemiske behandlingsalternativer. Det er dog ikke muligt at foretage sammenlignende analyser af effekten, da der ikke findes randomiserede undersøgelser af de



systemiske behandlingsalternativer til patienter med PN. Medicinrådet tager forbehold for, at forskellene i effekt potentielt ville være mindre hvis komparator svarede til standardbehandling.

- Typen af TCS lokalbehandling er i studierne mindre effektiv end i dansk klinisk praksis. Derfor er det usikkert hvorvidt effekten af dupilumab vil være anderledes i dansk klinisk praksis, hvor patienterne har fået stærkere virkende TCS og dermed har et andet udgangspunkt. En del af patienterne i studierne havde tidligere fået stærkere virkende TCS, men skulle ophøre med dette 3 måneder forud for randomiseringen. Medicinrådet tager forbehold for, at effekten potentielt ville være anderledes hvis lokalbehandlingen svarede til praksis i Danmark.

### Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse til at estimere omkostningseffektiviteten af dupilumab + lokalbehandling, sammenlignet med lokalbehandling alene. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på et beslutningstræ der er kombineret med en Markov-model og tager udgangspunkt i data fra studierne PRIME og PRIME2.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem dupilumab + lokalbehandling og lokalbehandling alene er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

I den sundhedsøkonomiske analyse er en af de største usikkerheder, hvor meget hospitalskontakt patienterne, der ikke behandles med dupilumab, vil have i løbet af et år. Derudover, er effekten af den TCS-behandling der gives i studierne, som analysen baserer sig på, mindre effektive end i dansk klinisk praksis, hvilket betyder, at QALY-gevinsten potentielt kan være overestimeret.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Dupilumab + lokalbehandling	Lokalbehandling	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: N/A Beregnet med SAIP: N/A	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 699.428 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

AIP, Apotekernes indkøbspris; SAIP, Sygehusapotekernes indkøbspris



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>9</b>
1.1	Om vurderingen .....	9
1.2	Prurigo nodularis.....	9
1.3	Dupilumab.....	10
1.4	Nuværende behandling .....	11
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>13</b>
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	LIBERTY-PN PRIME og PRIME2 .....	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention .....	18
2.3.3	Komparator .....	18
2.3.4	Effektmål .....	19
2.4	Sammenligning af effekt .....	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	19
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	20
2.4.3	Kløe (WI-NRS).....	22
2.4.4	PN-sværhedsgrad (IGA PN-S) .....	22
2.4.5	Livskvalitet (DLQI) .....	22
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	23
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	24
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>24</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	24
3.2	Model.....	25
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	27
3.4	Omkostninger .....	29
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	29
3.4.2	Administrationsomkostninger .....	30
3.4.3	Monitoreringsomkostninger .....	30
3.4.4	Bivirkningsomkostninger .....	32
3.4.5	Patientomkostninger .....	33
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	33
3.6	Resultater.....	34
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	34
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	35
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>38</b>



4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	38
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	39
5.	<b>Diskussion</b> .....	<b>39</b>
6.	<b>Referencer</b> .....	<b>41</b>
7.	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>43</b>
8.	<b>Versionslog</b> .....	<b>44</b>

### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 43.





# Begreber og forkortelser

<b>AIP</b>	Apotekernes Indkøbspris
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>DLQI:</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>IGA PN-S:</b>	<i>Investigators Global Assessment Prurigo Nodularis-Stage</i>
<b>IgE:</b>	Immunoglobulin E
<b>IL-4/13:</b>	Interleukin-4 og/eller Interleukin-13 (cytokiner involveret i det inflammatoriske respons)
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>PN:</b>	Prurigo nodularis
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>NRS:</b>	<i>Numeric rating scale</i>
<b>QALY:</b>	<i>Kvalitetsjusterede leveår</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes Indkøbspris
<b>TCI:</b>	Topikale calcineurininhibitorer (lokalbehandling)
<b>TCS:</b>	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider, lokalbehandling)
<b>WI-NRS:</b>	<i>Worst Itch Numeric Rating Scale</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet dupilumab til behandling af voksne patienter med moderat til svær prurigo nodularis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 15. december 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Prurigo nodularis

Prurigo nodularis (PN) er en kronisk hudsygdom karakteriseret ved hårde, meget kløende knuder (noduli) på op til 3 cm i diameter. PN involverer neural sensibilisering for kløe og udvikling af en itch-scratch cyklus [1], som er det hyppigst rapporterede symptom [4]. Denne intense, vedvarende kløen og kradsen får huden til at danne nodulære læsioner (knuder) [4]. Andre hyppige symptomer inkluderer brændende, stikkende og prikkende fornemmelser, søvnforstyrrelser og psykisk belastning [4,5]. Sammenlignet med andre hudsygdomme, herunder atopisk eksem og nældefeber, er kløen ved PN mere intens, og påvirkningen af livskvalitet er større [2].

PN hører under diagnosen kronisk kløe, som stilles klinisk på baggrund af: kronisk kløe (mindst 6 uger), historik og/eller tegn på gentagen kradsning (sår og ar), lokale eller generelle læsioner af huden, som kan have forskellig karakter. Øvrige kriterier, som ikke nødvendigvis er til stede, inkluderer forværret livskvalitet, depression, angst og fravær fra arbejde.

Behovet for lægekontakt varierer. Mens nogle har 1-2 besøg hos en dermatolog årligt, kan en mindre andel af de hårdst ramte patienter have 2-3 hospitalsindlæggelser om året af en uges varighed og dertil månedlige hospitalsbesøg med intensiveret behandling.

Undergruppen af kronisk kløe afgøres af den kliniske manifestation af læsionerne. PN med nodulære læsioner er den hyppigste undergruppe. Sværhedsgraden af PN kan inddeles på en skala fra 0-4 vurderet ud fra antallet af noduli: 0 = ophelet (ingen noduli), 1 = næsten ophelet (1-5 noduli), 2 = mild (6-19 noduli), 3 = moderat (20-100), 4 = svær (over 100 noduli).



Kronisk kløe kan have mange årsager, herunder hudlidelser, systemiske/metaboliske, infektioner, medikamenter, psykiatriske og neurologiske lidelser. Op mod 80 % af patienter med kronisk kløe har anden sygdom, primært dermatologisk [4,6,7]. Ca. halvdelen af patienter med PN har en atopisk disposition [8].

Ansøger har estimeret prævalensen ud fra antal patienter, der i de nationale registre er udstyret med diagnosekoden DL281, prurigo nodularis. Medicinrådet anslår på den baggrund, at der aktuelt er omkring 1100 patienter med PN i Danmark, heraf ca. 120 med moderat til svær PN, som alle vil være kandidater til systemisk behandling. En del af patienterne vil allerede være i behandling med dupilumab, pga. anden atopisk sygdom. Medicinrådet anslår derfor, at der aktuelt er ca. 60 patienter, som vil være kandidater til dupilumab og ikke får det i forvejen.

Medicinrådet anslår, at ca. 60 patienter hvert år får diagnosen PN, heraf 8 i moderat til svær grad. Patienterne vil formentlig alle være kandidater til dupilumab, heraf ca. halvdelen på grund af anden atopisk sygdom. Medicinrådet forventer dog, at der aktuelt er en del patienter, som lever med sygdommen uden at være i behandling, fordi de ikke har haft effekt af den behandling, som kan tilbydes. Derfor forventer Medicinrådet, at der ved en anbefaling af dupilumab vil være 10-30 nye patienter hvert år de første 2-3 år, herefter 4 nye per år. PN kan behandles i alle danske regioner.

### 1.3 Dupilumab

Dupilumab (Dupixent) er et biologisk lægemiddel med en række indikationer:

- moderat til svær atopisk eksem hos patienter i alderen 18 år og ældre (anbefalet af Medicinrådet i 2018)
- moderat til svær atopisk eksem hos patienter i alderen 12-17 år (anbefalet af Medicinrådet i 2020)
- svær atopisk eksem hos børn fra 6-11 år (anbefalet af Medicinrådet i 2021)
- svær atopisk eksem hos børn fra 6 måneder til 5 år (anbefalet af Medicinrådet i 2023)
- svær astma til patienter fra 6 år (anbefalet af Medicinrådet til voksne og unge i 2020 og børn 6-11 år i 2022)
- voksne patienter med svær kronisk bihulebetændelse med nasale polypper (anbefalet af Medicinrådet i 2022)
- voksne patienter med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling (indeværende vurdering gælder denne indikation)
- patienter over 12 år med eosinofil esophagitis (ikke behandlet af Medicinrådet).

Dupilumab (Dupixent) hæmmer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til IL-4R $\alpha$  subunit. Dette hæmmer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dermed nedsættes symptomerne ved en række IL-relaterede sygdomme, herunder PN. Dupilumab kan anvendes med eller uden lokalbehandling.



Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller maven, undtagen de 5 cm omkring navlen. Hvis en anden person administrerer injektionen, kan overarmen ligeledes anvendes. Injektionspen anbefales til patienter fra 12 år og ældre. Den anbefalede dosis til voksne er: startdosis på 600 mg (2 x 300 mg) efterfulgt af 300 mg hver anden uge.

Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at opnå sygdomskontrol. Jf. produktresuméet bør det overvejes at seponere behandlingen, hvis der ikke er opnået respons efter 24 uger [9]. Ligeledes seponeres behandlingen ved uacceptable bivirkninger. Ved god effekt fortsættes behandlingen, eventuelt med forsøgsvis dosisreduktion ved at øge intervallerne mellem administrationerne.

## 1.4 Nuværende behandling

Der er begrænsede muligheder for systemisk behandling af PN. Der er ingen EMA-godkendte lægemidler til indikationen, udover dupilumab.

*International Forum for the Study of Itch (IFSI)* har udarbejdet retningslinjer baseret på konsensus og den sparsomme evidens på området [7]. Dansk klinisk praksis følger anbefalingerne fra IFSI, som kan summeres til:

- Omhyggelig diagnosticering samt behandling for underliggende sygdom.
- Individuel behandlingsstrategi under hensyntagen til varighed og intensitet af kløe, livskvalitet, patientens alder og mobilitet, komorbiditet og brug af øvrig medicin.
- Konsekvent nonfarmakologisk behandling, som består i at minimere eller undgå forværende faktorer, herunder udtørring af huden (ved brug af fugtighedscreme) og irriteranter, fx parfume.
- Kombination af lokale og systemiske behandlinger efter behov.

Effekten af behandlingerne er ikke veldokumenteret, og der findes ikke randomiserede undersøgelser af effekten af de systemiske behandlinger blandt patienter med PN.

Der findes en dansk spørgeskemaundersøgelse, som er retrospektiv og foretaget i en begrænset population. Det er uklart, hvordan effekten er opgjort (patientrapporteret positiv effekt). Dermed giver resultaterne ikke et fyldestgørende svar på behandlingernes anvendelse og effekt. Medicinrådet er således bevidst om begrænsningerne ved undersøgelsen, men præsenterer den nedenfor i et forsøg på at belyse effekten af nuværende behandlingsmuligheder.

### **Spørgeskemaundersøgelse (Todbjerg et al. 2020)**

I en spørgeskemaundersøgelse blev 132 patienter behandlet på Herlev/Gentofte 2006-2016 identificeret [3]. Heraf blev 39 ekskluderet, da de var døde, flyttet til udlandet eller misdiagnosticeret. Spørgeskemaet blev sendt til 92 patienter, hvoraf 52 svarede. Ca. 50 % havde moderat-svær PN, 30 % mild PN og 20 % meget mild/næsten ingen PN. Gennemsnitsalderen var 64 år, men alderen i behandlingsperioden er ikke oplyst. Ca. 27 % havde en dermatologisk komorbiditet (15 % havde atopisk eksem). Resultaterne er



ikke opdelt på baggrund af PN-sværhedsgrad og gælder således både mild, moderat og svær PN.

Resultaterne fra undersøgelsen viser fordelingen af behandlinger og den oplevede effekt på kløe, som vist i Tabel 1-1. Udover behandlinger vist i tabellen var der et lille forbrug af calcineurininhibitorer, ciclosporin, mycophenolat, azathioprin, gabapentin, antidepressiva og capsaicin. Desuden havde ca. 20 % fået antihistaminer, men med beskeden effekt. Ca. 20 % havde fået PUVA (kombineret tablet- og lysbehandling), men ca. halvdelen med uacceptable bivirkninger.

**Tabel 1-1. Resultater fra en spørgeskemaundersøgelse vedr. tidligere behandling af PN og oplevet effekt af behandlingen**

N = 52	Andel, som havde fået behandlingen	Andel, som oplevede positiv effekt på kløe*
Lokalbehandling (mindst en type)	100 %	
Topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme)	94,2 %	26,5 %
Steroidcreme under okklusion	76,9 %	52,5 %
Zinklimbandage	71,2 %	45,9 %
Steroidinjektion (lokalt i enkelte noduler)	26,9 %	64,3 %
Lysterapi (UVB 3 x ugentligt i 8-12 uger)	88,4 %	19,6 %
Systemisk behandling (mindst en type)	46,2 %	
Methotrexat (15-20 mg pr. uge)	30,8 %	31,3 %
Thalidomid (25-50 mg pr. dag)	23,1 %	33 %

\*Ikke nærmere defineret i studiet.

Medicinrådet antager, som underbygget af den danske spørgeskemaundersøgelse, at følgende behandlinger anvendes til patienter med moderat til svær PN i dansk klinisk praksis:

- Som lokalbehandling anvendes hyppigst stærkt virkende (gruppe III-IV) topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme, evt. under okklusion), lysterapi, zinklimbandage og steroid injektion. Langvarigt brug af nogle lokalbehandlinger kan give bivirkninger, fx hudatrofi ved steroidcreme.
- Hos patienter med moderat til svær PN er effekten af lokalbehandling ofte utilstrækkelig og må suppleres med systemisk behandling. Hyppigst anvendes methotrexat og til svær PN thalidomid. Thalidomid kan kun anvendes i en begrænset



periode, da det kan forårsage irreversibel neuropati. Begge lægemidler anvendes off-label til patienter med PN.

- Hvorvidt behandlingseffekten er tilstrækkelig, vurderes løbende ud fra kløe, livskvalitet, PN-sværhedsgrad (antal noduli) samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på to studier (LIBERTY-PN PRIME og PRIME2), hvor dupilumab i kombination med lokalbehandling sammenlignes med placebo i kombination med lokalbehandling til voksne med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling. Ansøger har derfor ikke gennemført en systematisk litteratursøgning, jf. Medicinrådets metodevejledning.

### 2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne, som er præsenteret i Tabel 2-1.

**Tabel 2-1. De kliniske studier, som danner grundlag for vurderingen af effekt og sikkerhed for dupilumab**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøko- nomiske analyse
<b>LIBERTY-PN PRIME</b> [NCT04183335]	Voksne med moderat til svær PN, som er kandidater	s.c. dupilumab 600 mg (2 x 300 mg) på dag 1,	Placebo + lokalbehandling <sup>^</sup>	Kløe PN-læsioner (antal noduli)	Respons målt ved andel, som opnår mindst 4 points reduktion af kløe på en skala fra 0-10 (WI-NRS $\geq$ 4)
<b>PRIME2</b> [NCT04202679]	til systemisk behandling*	derefter 300 mg hver anden uge i 24 uger + lokalbehandling		Livskvalitet Hudsmerte Søvn Mentalt helbred	Data for livskvalitet, målt ved EQ-5D-5L

\*Kandidater til systemisk behandling: utilstrækkelig effekt af lokalbehandling, eller hvis lokalbehandling ikke anbefales.

<sup>^</sup>Fugtighedscreme, *low to medium potent* topikale glukokortikoider (TCS), topikale calcineurininhibitorer (TCI), lysterapi og zinklimbandage.



### 2.2.1 LIBERTY-PN PRIME og PRIME2

PRIME og PRIME2 har samme studiedesign, fraset det primære effektmål (reduktion af kløe), som i PRIME er målt ved uge 24 og i PRIME2 ved uge 12. De er randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterstudier med parallelgruppebehandling i 24 uger. Forud for randomisering var der en screeningsperiode på 2-4 uger, og efter de 24-ugers behandling var der 12-ugers opfølgning. Patienterne fik enten dupilumab 600 mg (to injektioner af 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg givet hver anden uge administreret som en subkutan injektion i 24 uger eller matchende placebo. Alle patienter fik desuden lokalbehandling, hvilket indebar følgende, efter behov: fugtighedscreme, *low to medium potent* topikale glukokortikoider (TCS), topikale calcineurininhibitorer (TCI), lysterapi og zinkforbindinger. Ved behov kunne rescue-behandling i form af *high potency* eller *superpotent* TCS eller TCI anvendes. Patienter med behov for rescue-behandling blev betragtet som ikke-responder.

I de to studier indgik i alt 311 patienter i alderen 18 år og ældre med moderat til svær PN, defineret som svær pruritus (WI-NRS  $\geq 7$  på en skala fra 0 til 10) og mindst 20 nodulære læsioner, hvis sygdom ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med topikale receptpligtige behandlinger, eller når disse behandlinger ikke var tilrådelige. Randomiseringen var stratificeret for: dokumenteret historik med atopi, stabil brug af TCS/TCI og region.

Det primære endepunkt for effekt var andelen af patienter med forbedring på mindst 4 point på WI-NRS. Sekundære endepunkter inkluderede andelen af deltagere med forbedring af PN-sværhedsgrad til stadie 0 eller 1 (svarende til 0-5 noduler), livskvalitet, hudsmerte, søvn og mentalt helbred. De effektmål, som anvendes i vurderingen, beskrives nærmere i afsnit 2.3.4, og 2.4.3 til 2.4.5.

Baselinekarakteristika fremgår af Tabel 2-3.



## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Voksne patienter med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling	På de fleste parametre svarer studiepopulationen til patienter i dansk klinisk praksis. Der er dog 30-40 % asiater og en mindre andel sorte/afroamerikanere. Patienterne i studierne er formentlig lidt yngre end populationen i dansk klinisk praksis. Desuden vil patienter i dansk praksis også have fået både lokalbehandling samt mindst en anden systemisk behandling (oftest methotrexat).  Disse forhold vurderes ikke at have afgørende betydning for resultaterne.	Voksne patienter med moderat til svær PN, som er kandidater til dupilumab, dvs. med utilstrækkelig effekt af lokalbehandling samt mindst en anden systemisk behandling (oftest methotrexat)
<b>Intervention</b>	Subkutan injektion af dupilumab 600 mg (2 x 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver anden uge i 24 uger + lokalbehandling*	Dosis og administration af dupilumab svarer til dansk klinisk praksis, hvor dosis dog potentielt kan reduceres for nogle patienter. Lokalbehandlingen svarer ikke helt til dansk praksis, hvor der anvendes stærkere TCS.	Subkutan injektion af dupilumab 600 mg (2 x 300 mg) på dag 1, efterfulgt af 300 mg hver anden uge i 24 uger + lokalbehandling*
<b>Komparator</b>	Placebo + lokalbehandling*	I dansk praksis anvendes systemiske behandlinger, hyppigst methotrexat, men effekten er ikke dokumenteret i randomiserede undersøgelser. Derfor accepterer Medicinrådet placebo som komparator, men bemærker, at effekten i komparatorarmen kan være underestimeret sammenlignet med dansk klinisk praksis.	Placebo + lokalbehandling*
<b>Effektmål</b>	Kløe, PN-sværhedsgrad, livskvalitet	Effektmålene svarer til monitorering i dansk klinisk praksis og er passende til vurdering af effekt.	Kløe (WI-NRS $\geq$ 4) livskvalitet (EQ-5D-5L)

\*Fugtighedscreme, *low to medium potent* topikale glukokortikoider (TCS), topikale calcineurininhibitorer (TCI), lysterapi og zink-forbindinger.





### 2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for studiepopulationerne i PRIME og PRIME2, indsendt af ansøger, fremgår af Tabel 2-3.

Af studierne fremgår desuden, at 68-71 % i PRIME og ca. 63 % i PRIME2 tidligere har fået systemisk behandling for PN, heraf henholdsvis 59 og 48 % antihistaminer, 20 og 15 % kortikosteroider, 17 og 24 % non-steroid immunsupprimerende, samt 4 og 0 % gabapentinoider. Tæt på 100 % havde fået TCS, mens henholdsvis 14 og 9 % havde fået TCI i PRIME og PRIME2.

Det var et inklusionskriterie, at patienterne skulle have oplevet utilstrækkelig effekt af 2-ugers behandling med medium til superpotent TCS. Patienter, som ved screening anvendte højpotent TCS, skulle 3 måneder inden randomisering skifte til lav- eller medumpotent TCS. Sanofi kan ikke oplyse, præcist hvor mange patienter det drejer sig om.

**Tabel 2-3. Baselinekarakteristika (PRIME, PRIME2, Pooled ITT)**

	PRIME		PRIME2	
	Dupilumab (N=75)	Placebo (N=76)	Dupilumab (N=78)	Placebo (N=82)
Alder, år, gennemsnit (SD)	49,2 (17,4)	51,1 (15,8)	51,0 (15,8)	46,7 (15,2)
Mænd (%)	23 (30,7)	28 (36,8)	26 (33,3)	31 (37,8)
Etnicitet, n (%)				
Kaukasisk	35 (46,7)	45 (59,2)	48 (61,5)	48 (58,5)
Sort/afroamerikansk	8 (10,7)	3 (3,9)	3 (3,8)	5 (6,1)
Asiatisk	29 (38,7)	25 (32,9)	25 (32,1)	27 (32,9)
Varighed af PN, år, gennemsnit (SD) <sup>a</sup>	6,01 (7,55)	5,40 (6,21)	5,36 (6,90)	5,48 (6,97)
Tidligere atopi, n (%) <sup>b</sup>	33 (44,0)	28 (36,8)	34 (43,6)	40 (48,8)
Stabilt brug af TCS/TCI, n (%) <sup>c</sup>	47 (62,7)	45 (59,2)	44 (56,4)	46 (56,1)
WI-NRS, gennemsnit (SD)	8,6 (0,9)	8,3 (1,1)	8,5 (1,0)	8,5 (1,0)
IGA PN-S kategori, n (%)				
3 (moderat)	54 (72,0)	53 (70,7)	49 (62,8)	49 (60,5)
4 (svær)	21 (28,0)	22 (29,3)	29 (37,2)	32 (39,5)



	PRIME		PRIME2	
	Dupilumab (N=75)	Placebo (N=76)	Dupilumab (N=78)	Placebo (N=82)
Hudsmerte, NRS, gennemsnit (SD)	7,2 (2,5)	7,2 (2,3)	7,3 (2,4)	7,1 (2,5)
Søvn, NRS, gennemsnit (SD)	4,4 (2,4)	4,3 (2,2)	4,4 (2,3)	4,2 (2,5)
DLQI, gennemsnit (SD)	17,8 (7,1)	15,7 (7,3)	18,2 (6,5)	18,2 (7,0)
EQ-5D VAS, gennemsnit (SD)	66,6 (23,5)	68,5 (19,7)	59,9 (24,7)	62,0 (23,0)
Brug af antidepressiva, n (%)	9 (12,0)	9 (11,8)	7 (9,0)	8 (9,8)

<sup>a</sup>Fra diagnosetidspunktet.

<sup>b</sup>Atopisk eksem, allergisk rhinitis/rinokonjunktivitis, astma, fødevarerallergi eller eosinofil oesofagitis.

<sup>c</sup>Brug af samme styrke (lav til medium potens) og frekvens (1 eller 2 gange dagligt) i 2 uger forud for screening. DLQI, dermatology life quality index; EQ-5D, EuroQoL 5 dimensions; IGA PN-S, Investigator's global assessment for prurigo nodularis – stage; NRS, numeric rating scale; SD, standard deviation; TCI, topical calcineurin inhibitors; TCS, topical corticosteroids; WI-NRS, worst-itch numeric rating scale.

### Medicinerådets vurdering af population

Studiepopulationerne fra PRIME og PRIME2 er ensartede, og på de fleste parametre svarer populationen til patienter i dansk klinisk praksis.

Patienterne i studierne er formentlig yngre end populationen i dansk klinisk praksis, baseret på danske observationelle studier, hvor størstedelen af patienterne var over 60 år. Det vurderes ikke at have afgørende betydning for resultaterne.

Der er dog godt 30 % asiater og en mindre andel sorte/afroamerikanere. Det vurderes ikke at have afgørende betydning for resultaterne, da den kløelindrende effekt af dupilumab er stort set ens hos asiater og kaukasere (henholdsvis 59 og 61 %, oplyst af ansøger). Dog er placeboresponsen lavere hos asiater (ca. 15 % vs. 22 %). Der er ingen umiddelbar forklaring på dette, men givet den relativt lille populationsstørrelse, kan det være en tilfældighed. Andelen af sorte/afroamerikanere er relativt lille og vurderes derfor ikke at have afgørende betydning.

Patienter i dansk klinisk praksis vil være kandidater ved utilstrækkelig effekt af lokalbehandling samt mindst en anden systemisk behandling (oftest methotrexat). Kravet vedr. utilstrækkelig effekt af lokalbehandling svarer til studiepopulationen. Der er 60-70 % af patienterne i studierne, som tidligere har fået systemisk behandling, størstedelen antihistaminer og 15-20 % systemiske kortikosteroider. I dansk praksis anslås, at knap halvdelen af alle patienter med PN (alle sværhedsgrader) har fået systemisk behandling, ca. 20 % har fået antihistaminer og ca. 30 % methotrexat. Det er ikke muligt at dokumentere forbruget hos patienter med moderat til svær PN, men type og fordeling af tidligere systemisk behandling er formentlig anderledes i studiepopulationen sammenlignet med patienter i dansk praksis, som vil blive tilbudt behandling med dupilumab.



På trods af de potentielle usikkerheder vurderer Medicinrådet, at resultaterne overordnet set kan overføres til patienter i dansk praksis, som vil være kandidater til dupilumab.

### **2.3.2 Intervention**

Doseringen af dupilumab i det kliniske studie og i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er tilsvarende den dosering, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis. Baseret på erfaring fra andre indikationer, hvor dupilumab anvendes, kan dosisreduktion ved øgning af intervallerne mellem administration forsøges for patienter med god effekt.

Medicinrådet antager, at det samme vil gøre sig gældende for PN. Den potentielle dosisreduktion er dog ikke medtaget i den sundhedsøkonomiske analyse.

Lokalbehandlingen i studiet er efter behov en svagt virkende binyrebarkhormoncreme (hydrocortison 1 % creme, svarende til gruppe I), eller middelstærkt til stærkt virkende creme (triamcinolone acetonide 0,1 % creme eller fluocinolone acetonide 0,025 % ointment, svarende til gruppe II-III).

Ved utilstrækkelig effekt kan stærkt til meget stærkt virkende TCS anvendes (betamethason dipropionat 0,05 % optimized ointment, svarende til gruppe III, eller clobetasol propionat 0,05 % creme svarende til gruppe IV).

#### **Medicinrådets vurdering af intervention**

Dosis og administration af dupilumab i studierne svarer til dansk klinisk praksis, hvor dosis dog potentielt kan reduceres for nogle patienter.

Lokalbehandlingen svarer ikke helt til dansk praksis, hvor der anvendes stærkere TCS. Dermed er lokalbehandlingen i studierne mindre effektiv sammenlignet med dansk praksis. I teorien er det problematisk, da effekten af dupilumab potentielt overvurderes. Medicinrådet vurderer, at dette formentlig har mindre betydning, idet patienterne med moderat til svær PN ofte har begrænset effekt selv ved brug af stærke steroidpræparater.

### **2.3.3 Komparator**

Komparator i studierne er placebo + lokalbehandling (samme som beskrevet under afsnit 2.3.2).

#### **Medicinrådets vurdering af komparator**

Komparator i studierne er placebo, selv om der findes systemiske behandlingsalternativer, hyppigst methotrexat og thalidomid. Det er dog ikke muligt at foretage sammenlignende analyser af effekten, da der ikke findes randomiserede undersøgelser af alternativerne. Derfor accepterer Medicinrådet placebo som komparator, men bemærker, at effekten i komparatorarmen kan være underestimeret sammenlignet med dansk klinisk praksis, og tager forbehold for denne usikkerhed i vurderingen.

For lokalbehandling gælder de samme forbehold som beskrevet under afsnit 2.3.2.



### 2.3.4 Effektmål

Vurderingen er baseret på data for:

- Intensiteten af kløe, vurderet af patienten på en numerisk rangskala (*Worst Intensity-Numerical Rating Scale*, WI-NRS). Skalaen går fra 0-10, hvor 0 er 'ingen kløe' og 10 er 'værest tænkelige kløe'.
- Sværhedsgrad af PN, vurderet af klinikerens ud fra det tilnærmede antal PN-læsioner (*Investigators Global Assessment Prurigo Nodularis-Stage*, IGA-PN-S). Skalaen går fra 0-4, hvor 0 er ingen PN, 1 er næsten ingen, 2 er mild, 3 er moderat, og 4 er svær PN.
- Livskvalitet, vurderet på baggrund af patientens besvarelse af spørgeskemaet *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Scoren går fra 0-30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet.
- Livskvalitet, vurderet på baggrund af patientens besvarelse af spørgeskemaet *EuroQoL 5 dimensions* (EQ-5D).
- Sikkerhed, vurderet ud fra andelen af patienter med uønskede hændelser.

#### Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet har fundet de beskrevne effektmål tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed af dupilumab til PN.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt forskellige analyser for dupilumab + lokalbehandling sammenlignet med placebo + lokalbehandling, alle foretaget på ITT-populationen:

- data for de to kliniske studier samlet (pooled) for:
  - kløe (WI-NRS  $\geq 4$  ved uge 12 og 24)
  - PN-sværhedsgrad (IGA PN-S 0-1 ved uge 24) og
  - et sammensat effektmål for kløe og stadie (WI-NRS  $\geq 4$  og IGA PN-S 0-1 ved uge 24).
- data for de to kliniske studier individuelt:
  - ovenstående effektmål samt
  - PN-sværhedsgrad (procentændring fra baseline i IGA-PN ved uge 4, 8, 12 og 24) og
  - livskvalitet (points ændring fra baseline i DLQI ved uge 12 og 24).
- data for subgrupperne af patienter, som tidligere har fået, henholdsvis ikke fået, systemisk behandling.



For binære effektmål er Cochran–Mantel–Haenszel (CHM)-test anvendt, justeret for randomiseringsstrata (dokumenteret historik med atopi, stabilt brug af TCS/TCI og region) og brug af antidepressiva ved baseline. Non-responders blev defineret som patienter, som fik rescue-behandling, eller hvor opfølgingsdata manglede.

For kontinuerte effektmål blev en kovariansanalyse (ANCOVA)-model anvendt; effektdata efter rescue-behandling blev behandlet som manglende data og imputeret ved *worst-observation carried forward* (WOCF). Manglende data efter behandlingsophør grundet manglende effekt blev imputeret ved WOCF, og øvrige manglende data blev imputeret ved multipel imputation.

En hierarkisk testprocedure blev anvendt for at kontrollere risikoen for type 1-fejl, fastsat til 5 % for alle effektmål versus placebo.

#### **Medicinrådets vurdering af analysemetode**

Medicinrådet accepterer ansøgers analysemetoder. Da konklusionen for alle analyserne er samstemmende, præsenteres følgende resultater her:

- data for de to kliniske studier samlet (pooled) for:
  - kløe (WI-NRS  $\geq 4$  ved uge 12 og 24)
  - PN-sværhedsgrad (IGA PN-S 0-1 ved uge 24) og
- data for de to kliniske studier individuelt:
  - PN-sværhedsgrad (procentændring fra baseline i IGA PN-S ved uge 4, 8, 12 og 24) samt
  - livskvalitet (points ændring fra baseline i DLQI ved uge 12 og 24).

For resultater fra de øvrige analyser henvises til ansøgningen fra Sanofi, som er offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside.

#### **2.4.2 Oversigt over effektestimater**

Tabel 2-4 viser resultater for de samlede analyser af data for de to kliniske studier for reduktion af kløe (WI-NRS  $\geq 4$  ved uge 12 og 24), reduktion af PN-sværhedsgrad (IGA PN-S 0-1 ved uge 24) og et sammensat effektmål af reduktion af både kløe og PN-sværhedsgrad (WI-NRS  $\geq 4$  og IGS PN-S 0-1 ved uge 24).

Tabel 2-5 viser resultater fra henholdsvis PRIME og PRIME2 for PN-sværhedsgrad (IGA PN-S ændring fra baseline ved uge 24 som hhv. pointvis og procentuel reduktion) og livskvalitet (DLQI, points reduktion fra baseline).



**Tabel 2-4. Effektestimater (reduktion af kløe og PN-sværhedsgrad) for den samlede analyse af data fra PRIME og PRIME2 baseret på alle patienter, som blev randomiseret i studierne (ITT-populationen)**

	Dupilumab (N=153)	Placebo (N=158)	OR (95 % CI) Dupilumab vs. placebo	RRD, % (95 % CI) Dupilumab vs. placebo
Reduktion af kløe (WI-NRS $\geq$ 4) uge 12, n (%)	62 (40,5)	30 (19,0)	3,1 (1,77; 5,43)	22,7 (12,40; 33,08)
Reduktion af kløe (WI-NRS $\geq$ 4) uge 24, n (%)	90 (58,8)	30 (19,0)	7,6 (4,03; 14,24)	42,7 (32,60; 52,71)
Reduktion af PN- sværhedsgrad (IGA PN-S 0-1) uge 24, n (%)	71 (46,4)	27 (17,1)	4,2 (2,42; 7,37)	29,6 (19,22; 39,94)

CI, konfidensinterval; IGA PN-S, Investigator's Global Assessment score for PN-Stage; OR, odds ratio; RRD, response rate difference; WI-NRS, worst-itch numeric rating scale.

**Tabel 2-5. Effektestimater for PN-sværhedsgrad (IGA PN-S) og livskvalitet DLQI) baseret på data fra henholdsvis PRIME og PRIME2 (alle patienter, som blev randomiseret i studierne (ITT-populationen))**

	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab (N=75)	Placebo (N=76)	Forskel i ændring for dupilumab vs. placebo (95 % CI)	Dupilumab (N=78)	Placebo (N=82)	Forskel i ændring for dupilumab vs. placebo (95 % CI)
PN- sværhedsgrad (IGA PN-S cfb) uge 24, point (SE)	-1,59 (0,17)	-0,62 (0,17)	-0,97 (-1,32; -0,62)	-2,03 (0,20)	-1,07 (0,20)	-0,97 (-1,30; -0,63)
PN- sværhedsgrad (IGA PN-S cfb) uge 24, % (SE)	-48,53 (5,21)	-19,85 (5,33)	-28,68 (-39,44; - 17,92)	-60,69 (6,02)	-32,27 (5,94)	-28,42 (-38,57; - 18,27)
Livskvalitet (DLQI cfb) uge 24, point	-11,97 (1,02)	-5,77 (1,05)	-6,19 (-8,34; -4,05)	-13,16 (1,21)	-7,05 (1,12)	-5,02 (-6,96; -3,09)

CI, konfidensinterval; IGA PN-S, Investigator's Global Assessment score for PN-Stage; cfb, change from baseline; DLQI, Dermatology Life Quality Index.



### 2.4.3 Kløe (WI-NRS)

*Worst Intensity-Numerical Rating Scale* anvendes til patientrapporteret maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [10]. Skalaen går fra 0-10, hvor 0 er 'ingen kløe', og 10 er 'værest tænkelige kløe'.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) ved kronisk kløe synes at være afhængig af baselineværdien, ifølge et studie [11]. Således er MKRF: mindst 4,56 for NRS > 9, mindst 3,65 for NRS 7 til < 9, mindst 1,34 for NRS 3 til < 7). Da baseline WI-NRS i de to kliniske studier ligger på 8,3 – 8,6, vurderer Medicinrådet, at MKRF er 3,65, og accepterer dermed, at NRS-respons er defineret som andel, der opnår  $\geq 4$ -points forbedring fra baseline.

#### Medicinrådets vurdering af effekten på kløe

Ved uge 12 er der ca. 40 %, som opnår mindst 4-points reduktion af kløe med dupilumab, mens det er 19 % i placebogruppen. Ved uge 24 er de tilsvarende andele knap 59 % med dupilumab og fortsat 19 % med placebo.

Ansøger har foretaget subgruppeanalyser opdelt på tidligere systemisk behandling, hvilket ikke gør en forskel for resultaterne.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab har god effekt på kløe ved PN, og at effekten hos nogle patienter indtræder senere end efter 12-ugers behandling.

### 2.4.4 PN-sværhedsgrad (IGA PN-S)

IGA PN-S er en skala, der måler det tilnærmende antal noduli ved en 5-point skala fra 0 (ingen) til 4 (svær). IGA PN-S er dermed et mål for sværhedsgraden af PN, vurderet af den behandelende kliniker. MKRF er ikke specificeret for IGA PN-S.

#### Medicinrådets vurdering af effekten på PN-sværhedsgrad

Ved uge 24 er der ca. 46 %, som opnår sværhedsgrad 0-1 med dupilumab, mens det er ca. 17 % i placebogruppen.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab har god effekt på PN, idet knap halvdelen af patienterne opnår lav sygdomsaktivitet efter 24-ugers behandling, defineret som under 20 noduli. Det er ikke specificeret, hvor mange patienter, som opnår sværhedsgrad 0, defineret som fravær af noduli.

### 2.4.5 Livskvalitet (DLQI)

Livskvalitet er opgjort med spørgeskemaet *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), som er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og behandling heraf. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [12]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet. Et fald i scoren indikerer således en forbedring af livskvaliteten. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI [13,14] i gennemsnitlig ændring fra baseline.



### Medicinerådets vurdering af effekten på livskvalitet

Ved uge 24 er der ved behandling med dupilumab i gennemsnit en forbedring på ca. 12 point ud af maksimalt 30 point målt med et spørgeskema vedr. livskvalitet. I placebogruppen var forbedringen i gennemsnit knap 6 point. Forskellen på ca. 6 point er klinisk relevant.

Medicinerådet vurderer, at dupilumab har god effekt på PN, idet livskvaliteten for patienterne forbedres.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har indsendt en opgørelse af sikkerhedsdata for alle patienter, som modtog mindst en dosis behandling (dupilumab eller placebo).

Der var i alt 97 (63,8 %) patienter i dupilumabgruppen og 89 (56,7 %) i placebogruppen, som oplevede mindst 1 uønsket hændelse opstået under behandlingsperioden (TEAE). Hovedparten af disse var af mild til moderat grad, mens der var i alt 5 (3,3 %) TEAEs af svær grad i dupilumabgrupperne og 9 (5,7 %) i placebogrupperne.

Der var henholdsvis 7 (4,6 %) og 12 (7,6 %) tilfælde af alvorlige uønskede hændelser opstået under behandlingsperioden i dupilumab- og placebogrupperne. Der var ingen dødsfald.

Der var henholdsvis 26 (17,1 %) og 21 (13,4 %) tilfælde af uønskede hændelser, som blev vurderet at være behandlingsrelaterede i dupilumab- og placebogrupperne.

Ingen patienter i dupilumabgruppen ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser, mens det var tilfældet for 4 (2,5 %) patienter i placebogruppen.

**Tabel 2-6. Uønskede hændelser (alle randomiserede patienter, ITT-populationen)**

	PRIME		PRIME2	
	Dupilumab N=75	Placebo N=75	Dupilumab N=77	Placebo N=82
TEAEs, n (%)	53 (70,7)	47 (62,7)	44 (57,1)	42 (51,2)
Behandlingsrelaterede TEAEs, n (%)	11 (14,7)	10 (13,3)	15 (19,5)	11 (13,4)
Alvorlige TEAEs, n (%)	5 (6,7)	8 (10,7)	2 (2,6)	4 (4,9)
Behandlingsophør, n (%)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	1 (1,2)
Behandlingsrelateret behandlingsophør, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

TEAE, Treatment emergent adverse event.





### Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sikkerheden ved dupilumab er monitoreret i studier på tværs af indikationer og over mange år. Alvorlige bivirkninger forekommer meget sjældent, og de hyppigst forekommende bivirkninger er reversible ved ophør med behandlingen. Derfor vurderer Medicinrådet, at dupilumab har en acceptabel sikkerhedsprofil.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er to væsentlige usikkerheder i datagrundlaget:

- Komparator er placebo (+ lokalbehandling), selv om der findes systemiske behandlingsalternativer. Det er dog ikke muligt at foretage sammenlignende analyser af effekten, da der ikke findes randomiserede undersøgelser af de systemiske behandlingsalternativer til patienter med PN. Medicinrådet tager forbehold for, at forskellene i effekt potentielt ville være mindre hvis komparator svarede til standardbehandling.
- Typen af TCS, der gives som lokalbehandling, er i studierne mindre effektiv end TCS i dansk klinisk praksis. Derfor er det usikkert hvorvidt effekten af dupilumab vil være anderledes i dansk klinisk praksis, hvor patienterne har fået stærkere virkende TCS og dermed har et andet udgangspunkt. En del af patienterne i studierne havde tidligere fået stærkere virkende TCS, men skulle ophøre med dette 3 måneder forud for randomiseringen. Medicinrådet tager forbehold for, at effekten potentielt ville være anderledes hvis lokalbehandlingen svarede til praksis i Danmark.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved dupilumab som en tillægsbehandling til nuværende lokalbehandling sammenlignet med lokalbehandling alene til behandling af voksne med moderat til svær prurigo nodularis, som er kandidater til systemisk behandling.

Data i analysen er hovedsagligt baseret på de to studier LIBERTY-PN PRIME og PRIME2, som er præsenteret i afsnit 2.2.1.

### 3.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont, der er livslang, hvilket i modellen svarer til 50 år.

Der er udført *half cycle correction* og sundhedseffekter og omkostninger diskonteres med 3,5 % per år efter første år og frem til år 35, derefter diskonteres de med 2,5 %.



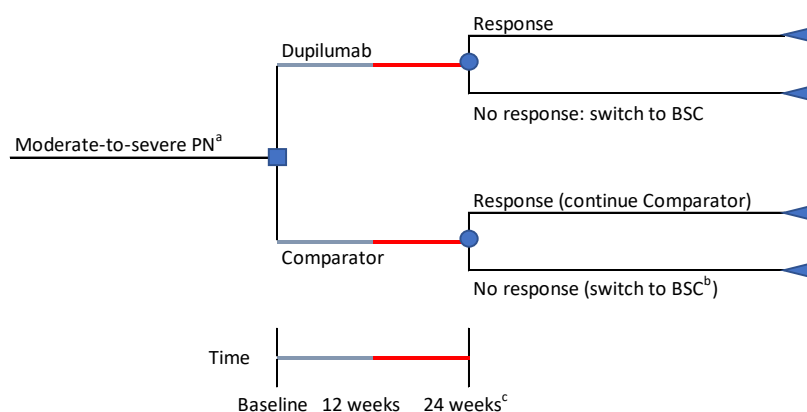
### Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Ansøgers tilgang anvendes i Medicinerådets hovedanalyse, dog ændres diskonteringsrenten til at være 3,5 % i alle år, jf. Medicinerådets opdaterede ansøgningskema.

## 3.2 Model

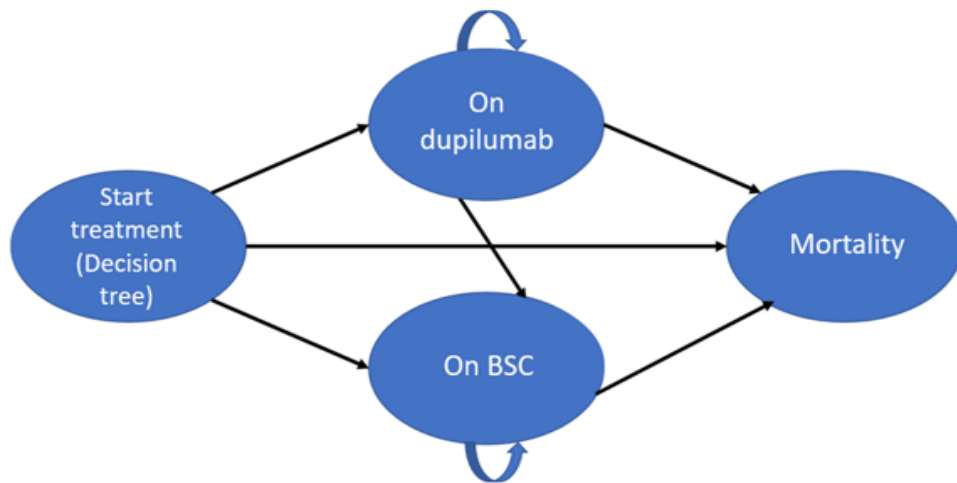
Ansøger har indsendt en model, der består af to dele; en kortsigtet del baseret på 24 ugers data og en langsigtet del, der skal afspejle behandling efter 24 uger.

Den kortsigtede del består af et beslutningstræ, hvor patienterne enten starter behandling med dupilumab + lokalbehandling eller lokalbehandling alene. Efter 24-ugers behandling bliver effekten af behandlingen vurderet. Patienterne i dupilumab-armen kan herefter fortsætte behandling med dupilumab + lokalbehandling, hvis de responderer, eller skifte til lokalbehandling alene, hvis ikke de responderer. Patienterne i lokalbehandlingsarmen vil forblive på denne behandling uagtet responsstatus. Strukturen i beslutningstræet er vist i Figur 3-1.

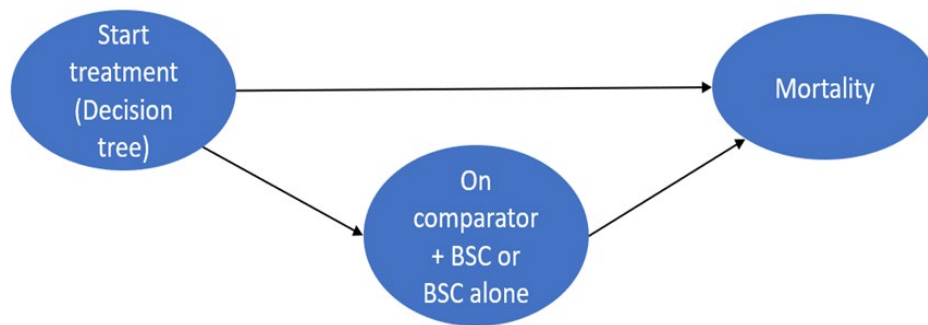


Figur 3-1. Strukturen i beslutningstræet

Den langsigtede del af modellen består af en Markov-model med en cykluslængde på 12 uger, hvor patienterne enten kan starte i stadiet "på dupilumab" eller "på lokalbehandling". Patienter i stadiet "på dupilumab" forbliver i dette stadie indtil død, medmindre de stopper behandlingen pga. manglende respons, bivirkninger, eller patient/behandler-præferencer. Efter behandlingsophør, vil de bevæge sig til stadiet "på lokalbehandling", hvor de forbliver indtil død. I Figur 3-2 og Figur 3-3 er strukturen for Markov-modellen for hhv. dupilumab-armen og lokalbehandling-armen vist.



Figur 3-2. Strukturen i Markov-modellens dupilumab-arm



Figur 3-3. Strukturen i Markov-modellens lokalbehandlings-arm

Ansøger har på baggrund af udsagn fra en konsulteret kliniker valgt, at respons i den sundhedsøkonomiske model defineres som en WI-NRS-forbedring på  $\geq 4$  fra baseline, hvilket også var det primære endepunkt i PRIME-studiet ved 24 uger og PRIME2 ved 12 uger.

I ansøgers base case-analyse, bruges pooled data fra PRIME og PRIME2 for behandlingsophør af alle årsager som et mål for behandlingsophør. Studiernes behandlingsophørsrate bruges som en transitionssandsynlighed for patienternes bevægelse fra stadiet "respons" til "ikke-respons". Den årlige rate for behandlingsophør anvendt i modellen er ████ % for dupilumab-armen.

I modellen antages behandling med LOKALBEHANDLING ikke at fremkalde fuldt respons. Det antages også, at PN-sygdom ikke påvirker dødeligheden, og alle patienter antages at have samme risiko for generel mortalitet.

Ansøger argumenterer, at patienter forbliver på en behandling i længere tid i kliniske studier end i klinisk praksis. Derfor antages behandlingsresponsen at være aftagende over tid. I mangel på data, der viser varigheden af effekten af dupilumab til behandling af PN over tid, har ansøger konsulteret en kliniker, som har estimeret varigheden af



effekten. I Tabel 3-1 vises den årlige sandsynlighed for, at behandlingsresponsen er vedvarende over tid, estimeret af ansøger. Hvis antagelserne vedrørende vedvarende effekt inkluderes i den sundhedsøkonomiske model, bliver den gennemsnitlige behandlingstid på ca. 2 år.

**Tabel 3-1. Ansøgers estimat for vedvarende behandlingsrespons for år 2-5+**

År	Klinikerudsagn	
	Dupilumab + lokalbehandling	Lokalbehandling alene
År 2	■	■
År 3	■	■
År 4	■	■
År 5 +	■	■

#### Medicinrådets vurdering af model

Ansøgers antagelser vedr. vedvarende respons/aftagende effekt er baseret på klinikerudsagn, men i deres ansøgning angives også en række alternative tal fra forskellige studier, hvor estimerne ændres meget. Dette viser, at der er stor usikkerhed forbundet med den aftagende effekt af lægemidlerne, samtidig med at estimerne har betydning for analysens resultat. I ansøgers analyse antages patienterne, der modtager lokalbehandling, ikke at kunne ophøre med denne behandling, det vil sige, at så længe patienterne i modellen er i live, vil der være omkostninger forbundet med lokalbehandling for dem. Det findes ikke retvisende, når ansøger samtidig vælger, at effekten af lokalbehandling skal aftage over tid. Denne tilgang vil medføre, at der vil være omkostninger til en behandling, der i ansøgers analyse ikke antages at have effekt. Ved eksklusion af antagelsen om aftagende effekt bliver den gennemsnitlige behandlingstid for dupilumab ca. 10 år.

Medicinrådet vælger at ekskludere antagelsen om aftagende effekt i egen hovedanalyse og vælger i stedet at præsentere denne i en følsomhedsanalyse, men vælger at anvende ansøgers andre antagelser i modellen.

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til estimering af QALY anvendes nytteværdier, som estimeres ud fra data for helbredsrelateret livskvalitet vægtet med den generelle befolknings præferencevægte og efterfølgende aldersjusteret.

Ansøger har estimeret nytteværdier på baggrund af poolede data fra PRIME og PRIME2 og danske præferencevægte [15]. I PRIME-studiet blev EQ-5D-5L-data indsamlet ved



baseline uge 12 og uge 24. De anvendte nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model er vist i Tabel 3-2.

I modellen anvendes en samlet nytteværdi for dupilumab og lokalbehandling ved baseline, mens der efter 12 og 24 uger er behandlingsspecifikke nytteværdier for de to behandlingsalternativer. Efter uge 24 forbliver nytteværdierne for behandlingsalternativerne uændret resten af modellens tid, så længe patienterne er i aktiv behandling.

Ved baseline blev EQ-5D-5L besvaret af [redacted] ud af i alt [redacted] patienter. Ud af de [redacted] patienter var de [redacted] patienter i placebo-gruppen, mens 153 var i dupilumab-gruppen. I Tabel 3-2 er antal af besvarelser ved baseline, uge 12 og uge 24, vist. Antallet af besvarelser var på samme niveau for begge arme ved alle tre måle-tidspunkter.

Manglende data blev håndteret som *worst observation carried forward*.

**Tabel 3-2. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)**

Tidspunkt	HRQoL	Gennemsnitlig nytteværdi (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte
Baseline	Samlet for dupilumab (n = [redacted]) og lokalbehandling (n = [redacted])	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte
Uge 12	Dupilumab + lokalbehandling (n = [redacted])	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte
	Placebo + lokalbehandling alene (n = [redacted])	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte
Uge 24	Dupilumab + lokalbehandling (n = [redacted])	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte
	Placebo + lokalbehandling alene (n = [redacted])	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte

#### Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at data for livskvalitet, konvertering til danske præferencevægte og aldersjustering er i overensstemmelse med Medicinerådets metodehåndbog, samt at tidspunkterne for indsamling af livskvalitetsdata i studierne virker relevante.





[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]. Medicinrådet vælger dog at udføre en følsomhedsanalyse, der undersøger hvilken effekt det har på analysens resultat, hvis livskvaliteten for patienter der responderer på dupilumab, reduceres med 5 %. Medicinrådet vælger at anvende ansøgers tilgang til estimering af livskvalitet.

## 3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger og patientomkostninger.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Behandlingen med dupilumab gives som en 600 mg startdosis efterfulgt af 300 mg doser hver anden uge. I modellen beregnes lægemiddelomkostningen derfor som en cyklusomkostning for første cyklus og efterfølgende cyklusser, for at undgå at startdosis inkluderes i hele modellen.

Omkostninger til nuværende lokalbehandling inkluderer omkostninger til behandling med mild/moderat potens TCS og TCI. Følgende produkter blev valgt til at repræsentere disse:

- Hydrokortison
- Betamethason
- Hydrokortison-17-butytrat.

Ansøger angiver, at andre produkter kan blive brugt i klinisk praksis, men at disse tre produkter er valgt som proxy for dem, da de har den laveste pris.

Ansøger antager, at dosis for TCS vil være 100 g hver anden uge, mens dosis for TCI vil være 100 g hver 6. uge.

Ansøger har anvendt doser for dupilumab som beskrevet i afsnit 1.3.

I den sundhedsøkonomiske model har ansøger også inkluderet redningsmedicin, da det blev anvendt i PRIME-studierne. Antallet af patienter, der modtager redningsmedicin, er baseret på PRIME-studierne. Der præsenteres ikke yderligere antagelser vedrørende redningsmedicin, da det har meget begrænset indflydelse på analysens resultat.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af dupilumab og lokalbehandling.



### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger, men ændrer behandlingen for TCI til at være 100 g hver anden uge. Derudover ændres lægemidlerne, der bruges som proxy for nuværende lokalbehandling til at være betamethason, clobetasol og mometason, da dette bedre afspejler de lægemidler, der bliver anvendt i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3.

**Tabel 3-3. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august 2023)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Dupilumab	200 mg	2 stk.	■	Amgros
Dupilumab	300 mg	2 stk.	■	Amgros
Betamethason	1 mg/g	30 g	■	Amgros
Clobetasol	0,5 mg/g	100 g	■	Amgros
Mometason	1 mg/g	100 g	■	Amgros

### 3.4.2 Administrationsomkostninger

I analysen antager ansøger, at første dosis af dupilumab vil blive administreret på hospitalet subkutan. Ved samme hospitalsbesøg vil patienten blive oplært i selv at administrere behandling hjemme efterfølgende. Første administration og oplæring i administration prissættes med DRG-takster. Anvendte takst er vist i Tabel 3.

Ansøger har antaget, at der ikke er nogle omkostninger forbundet med administration af lokalbehandling.

**Tabel 3-4. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i ansøgers hovedanalyse**

	Enhedsomkostning	Kilde
Subkutan administration + oplæring i selvadministration	1.634 DKK	DRG 2023: 09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

### Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Ansøgers andre antagelser vedr. administration anvendes i Medicinrådets hovedanalyse.

### 3.4.3 Monitoreringsomkostninger

I modellen baseres sygdomsmonitorering på responsstatus. Det antages, at patienter, der responderer på behandlingen, kræver færre hospitalskontakter årligt, end patienter, der ikke responderer. Der er brugt DRG-takster som enhedsomkostning til at afspejle de ressourcer, der er forbundet med et hospitalsbesøg. Baseret på en konsulteret kliniker



antager ansøger, at der ikke er nogen hospitalskontakter, så længe patienten responderer på behandlingen. Både patienter, der responderer, og de der ikke responderer på behandling antages at have tre konsultationer med en dermatolog årligt.

Ansøger estimerer antal indlæggelser og ambulante besøg for patienter, der ikke responderer på behandlingen, ved at anvende tal fra Landspatientregisteret. Tal for antal hospitalskontakter i 2022 for patienter med diagnosen PN divideres med prævalensen af patienter med PN. De estimerede antal hospitalskontakter årligt er vist i Tabel 3.

**Tabel 3-5. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

		Frekvens pr. år	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Dermatologbesøg	Responder	3	553	Takstkort 21A: Dermato-venerologi. 1. konsultation dermatologi
	Non-responder	3		
Indlæggelse på hospital	Responder	0	19.941	DRG 2023: 09MA03 Lettere eller moderat hudsygdom, u. kompl. Bidiag
	Non-responder	0,009		
Ambulant hospitalsbesøg	Responder	0	1.634	DRG 2022: 09MA98 MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
	Non-responder	0,884		

I ansøgers analyse er der også inkluderet omkostninger til behandling med zinklimbandager og lysbehandling. Ansøger antager på baggrund af udsagn fra en konsulteret kliniker, at 40 % af patienterne vil modtage behandling med zinklimbandager, mens 25 % af patienterne vil modtage lysbehandling. Da der ikke er forskel mellem intervention og komparator i, hvor mange der modtager zinklimbandager og lysbehandling, vil enhedsomkostningerne i forbindelse med disse ikke blive beskrevet, da ændring af enhedsomkostningen ikke vil ændre analysens resultat.

#### **Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger**

Medicinrådet forventer, at patienter, der responderer på dupilumab, vil have to monitoreringsbesøg årligt på hospitalet og ingen konsultationer med privatpraktiserende dermatolog.

Patienter, der ikke responderer på behandlingen, vil i de fleste tilfælde få afsluttet deres behandlingsforløb på hospitalet og kun have kontakt til privatpraktiserende dermatolog. Omfanget af kontakt til en læge varierer dog meget for patienterne. De patienter, der har mindst lægekontakt, vil have 1-2 besøg ved en dermatolog årligt, mens de patienter, der har mest kontakt, kan have 2-3 hospitalsindlæggelser om året af en uges varighed og





dertil månedlige hospitalsbesøg med intensiveret behandling med lysbehandling eller røde bade. Da der kan være stor variation i behandlingsforløbene for patienter, der ikke responderer på dupilumab-behandlingen, udføres der følsomhedsanalyser, der undersøger, hvor stor betydning variation af behandlingen kan have på resultatet.

I Medicinrådets hovedanalyse anvendes ansøgers antagelser, dog ændres antagelserne vedrørende behandling, mens patienterne responderer på dupilumab. Her antages patienterne at have to ambulante hospitalsbesøg årligt og ingen besøg ved en privatpraktiserende dermatolog.

#### 3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis dupilumab og lokalbehandling.

De estimerede bivirkningsfrekvenser brugt i den sundhedsøkonomiske model kommer fra PRIME og PRIME 2 *pooled safety population*. De er baseret på alle sværhedsgrader af bivirkninger.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.

**Tabel 3-6. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

	Dupilumab + lokalbehandling [%]	Lokalbehandling [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Allergisk konjunktivitis	■	■	1.075	DRG 2023, 02MA01: Øvrige indlæggelser eller besøg ved øjensygdomme, Diagnose: DH101: Akut allergisk konjunktivitis
Reaktion på injektionsstedet	■	■	1.634	DRG 2023, 09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DL539: Erytem eller erythrodermi UNS
Hudinfektion	■	■	1.634	DRG 2023, 09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DL089: Lokal infektion i hud eller underhud UNS
Oral herpes	■	■	2.006	DRG 2023, 03MA98: MDC03 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DB002A:



	Dupilumab + lokalbehandling [%]	Lokalbehandling [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
				Gingivostomatitis forårsaget af Herpes simplex-virus
Infektiøs konjunktivitis	■	■	1.075	DRG 2023, 02MA01: Øvrige indlæggelser eller besøg ved øjensygdomme, Diagnose: DH131: Konjunktivitis ved infektion eller parasitær sygdom KA

#### Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

#### 3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøgsbehandling og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger.

#### Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Der er dog anvendt en for lav enhedsomkostning for patienttid, men det vurderes at have minimal indflydelse på analysens resultat, og derfor ændres det ikke.

### 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 3.



**Tabel 3-7. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskonteringsrate	3,5 % frem til år 35, derefter 2,5 %	3,5 % i hele tidshorisonten	3.1
Monitorering af patienter i behandling med dupilumab	Ingen ambulante hospitalsbesøg årligt  3 besøg ved privatpraktiserende dermatolog	2 ambulante hospitalsbesøg årligt  Ingen besøg ved privatpraktiserende dermatolog	3.4.3
Administration af dupilumab på hospitalet	2 gange	4 gange	3.4.5
Nuværende lokalbehandling	Hydrokortison  Betamethason  Hydrokortison-17-butytrat	Betamethason  Clobetasol  Mometason	3.4.1
Administrationsfrekvens for TCI	Hver 6. uge	Hver 2. uge	3.4.1
Vedvarende effekt af dupilumab	År 2: ■■■■ År 3: ■■■■ År 4: ■■■■ År 5+: ■■■■	År 2: 100 % År 3: 100 % År 4: 100 % År 5+: 100 %	3.2
Vedvarende effekt af lokalbehandling	År 2: ■■■■ År 3: ■■■■ År 4: ■■■■ År 5+: ■■■■	År 2: 100 % År 3: 100 % År 4: 100 % År 5+: 100 %	3.2

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 1,1 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. ■■■■ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■■■■ DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 791.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 699.000 DKK pr. QALY. Resultatet fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3-8.



**Tabel 3-8. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Dupilumab + lokalbehandling	Lokalbehandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	1.634	0	1.634
Monitoreringsomkostninger	270.483	270.802	-320
Bivirkningsomkostninger	4.275	1.026	3.249
Patientomkostninger	10.547	12.384	-1.837
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
Totale leveår	■	■	■
<b>Totale QALY</b>	■	■	■

<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>	Beregnet med AIP: N/A
	Beregnet med SAIP: N/A
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>	Beregnet med AIP: 699.428 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, der undersøger, hvor stor indflydelse det har på resultatet, at der inkluderes aftagende effekt af dupilumab og BSC. Estimerne brugt til at estimere dette er anvendt direkte fra ansøgers hovedanalyse. Estimerne er dog ikke helt retvisende, da ansøger har antaget, at effekten for nuværende lokalbehandling vil aftage hurtigt, men at patienterne fortsat vil modtage behandlingen, hvilket medfører, at behandlingen ikke bidrager med effekt i den sundhedsøkonomiske model, men bidrager med omkostninger.

Derudover udfører Medicinrådet også en følsomhedsanalyse, der undersøger, hvor stor indflydelse variation af antallet af monitoreringsbesøg, for patienter, der ikke er i behandling med dupilumab, har på resultatet. I følsomhedsanalysen, hvor der antages at være maksimal sygdomsmonitorering, antages 20 % af patienterne at have tre længerevarende indlæggelser om året, mens der i følsomhedsanalysen, hvor der er minimal sygdomsmonitorering, antages kun at være to dermatologbesøg årligt, for alle patienter.



Yderligere er der udført en følsomhedsanalyse hvor livskvaliteten reduceres med 5 % for de patienter der responderer på dupilumab. Denne følsomhedsanalyse udføres, da livskvaliteten for disse patienter estimeres at være højere end for den generelle danske befolkning.

**Tabel 3-9. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrement- elle QALY	Inkremen- telle omkost- ninger [DKK]	ICER (+/- absolut forskul fra hoved- analysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			■	■	■
Behandlings- respons	Reduceret andel af patienterne, der responderer på deres respektive behandling	Usikkerhed omkring den vedvarende effekt af lægemidlerne	■	■	■
Omfanget af sygdoms- monitorering	Minimal hospitals- kontakt	Stor variation i omfanget af sygdoms- monitorering	■	■	■
	Maksimal hospitals- kontakt		■	■	■
Reduceret livskvalitet	Livskvalitet for dupilumab respondenter reduceret med 5 %	Høj estimeret livskvalitet i forhold til den generelle danske befolkning	■	■	■

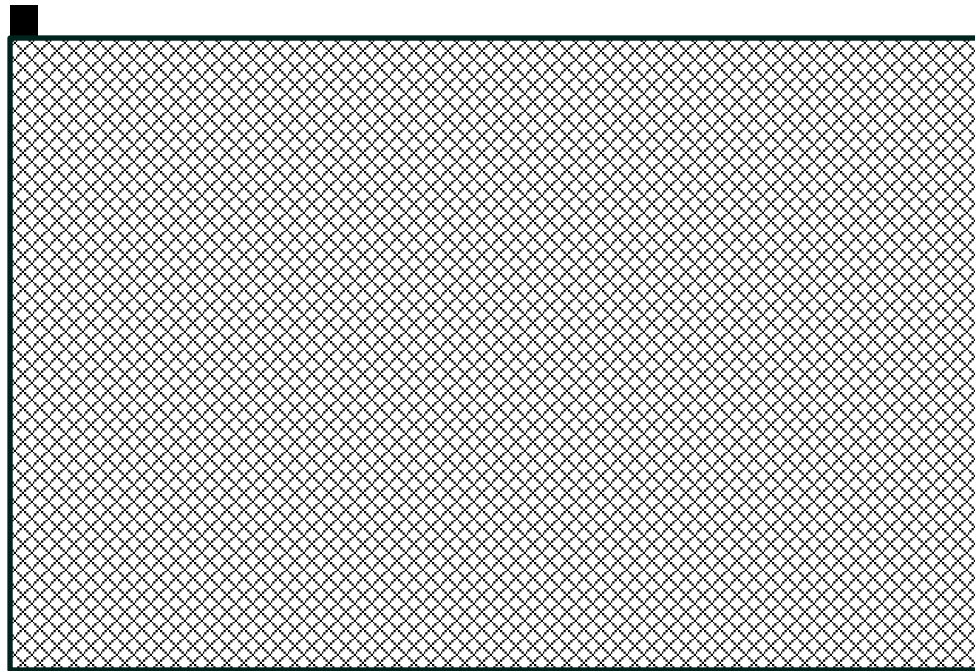
#### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres herefter et stort antal gange, hvilket resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre såsom nytteværdier, bivirkningsfrekvenser, transitionssandsynligheder m.v.,

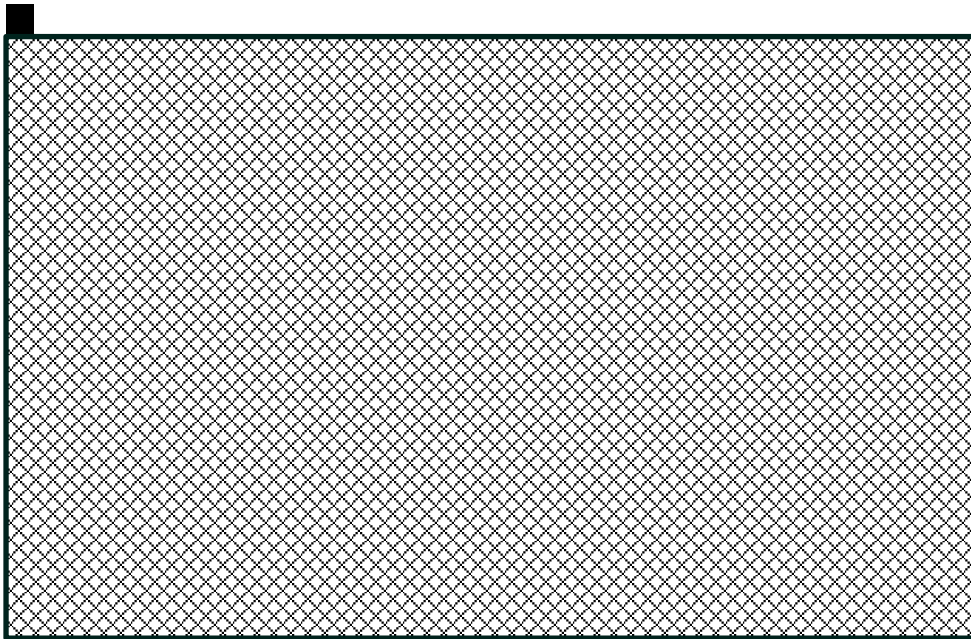


men der varieres ikke på lægemiddeldoser eller behandlingstid, som er centrale parametre for udfald af den sundhedsøkonomiske analyse.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 3-4. Figur 3-5 præsenterer sandsynligheden for, at dupilumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 3-4.



I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Derfor bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der er en incidens på 4 nye patienter om året, og at der er 59 prævalente patienter i første år.

Ved en anbefaling af dupilumab som mulig standardbehandling til den pågældende indikation, forventer ansøger, at der i første år vil være et markedsoptag på 40 %, og dette vil øges 10 %-point hver af de efterfølgende år. Ansøger antager, at de patienter, der ikke får dupilumab, vil få lokalbehandling alene.

Hvis dupilumab ikke anbefales som mulig standardbehandling antager ansøger, at 100 % af patienterne vil modtage lokalbehandling alene.

#### **Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse**

Medicinerådet estimerer, at 120 patienter forventes at være kandidater til behandling med dupilumab til den pågældende indikation det første år. I de efterfølgende år forventes der at være 10-30 nye patienter per år, men på sigt vil dette antal reduceres til ca. 3 nye patienter per år. Medicinerådet forventer et markedsoptag på 100 %, ved en positiv anbefaling.



**Tabel 4-1. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Dupilumab + lokalbehandling	120	20	15	3	3
Lokalbehandling	0	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Dupilumab + lokalbehandling	0	0	0	0	0
Lokalbehandling	120	20	15	3	3

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

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

- Ændret antal patienter, der er kandidat til dupilumab, se Tabel 4-1.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af dupilumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 8,8 mio. DKK i år 5.

**Tabel 4-2. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5. Diskussion

Dupilumab, i kombination med lokalbehandling, er effektivt til at reducere kløe og sværhedsgrad af moderat til svær PN samt til at forbedre livskvaliteten hos over halvdelen af patienterne. Samtidig er forekomsten af alvorlige bivirkninger ved dupilumab meget sjældnen, og de hyppigst forekommende bivirkninger er reversible ved behandlingsophør.





Effekten af dupilumab sammenlignet med placebo, i kombination med lokalbehandling, er dokumenteret i to randomiserede kliniske studier (PRIME og PRIME 2) med i alt 311 voksne patienter med moderat til svær PN, som er kandidater til systemisk behandling. Ca. 70 % af patienterne har tidligere fået systemisk behandling.

Typen af TCS, der gives som lokalbehandling i studierne, er mindre effektiv end TCS i dansk klinisk praksis. Derfor er det usikkert, hvorvidt effekten af dupilumab vil være anderledes i dansk klinisk praksis. En del af patienterne i studierne havde også tidligere fået stærkere virkende TCS, men skulle ophøre med dette 3 mdr. forud for randomiseringen. I placebogruppen er der også en del patienter, som har effekt, hvilket må tilskrives lokalbehandlingen, der for mange patienter vedkommende kan blive optimeret når de deltager i et studie. I dansk klinisk praksis bør optimering af lokalbehandling være en forudsætning før overvejelser om opstart systemisk behandling.

Da der ikke findes randomiserede undersøgelser af det hyppigst anvendte behandlingsalternativ til PN, methotrexat, er det ikke muligt at foretage en retvisende sammenligning. Resultater fra en dansk spørgeskemaundersøgelse viser, at ca. 30 % af patienter med PN (uanset sværhedsgrad) har effekt af methotrexat, hvilket er ca. halvdelen af andelen, som opnår effekt af dupilumab.

Medicinerådet vurderer derfor, at potentielle kandidater til dupilumab er patienter med moderat til svær PN, som har utilstrækkelig effekt af lokalbehandling samt mindst en anden systemisk behandling, afprøvet i mindst tre måneder.

I den sundhedsøkonomiske analyse er en af de største usikkerheder, hvor meget hospitalskontakt patienterne, der ikke behandles med dupilumab, vil have i løbet af et år. I en følsomhedsanalyse udført for at belyse, hvor stor variation der kan være i resultatet, hvis omfanget af hospitalskontakt varieres, er ICER på [redacted] DKK pr. QALY ved minimal hospitalskontakt, mens den falder til [redacted] DKK pr. QALY ved maksimal hospitalskontakt. Resultaterne af følsomhedsanalysen med maksimal hospitalskontakt skal dog tolkes med forsigtighed, da et vilkår for analyserne er, at de patienter, der har maksimal hospitalskontakt, vil være blandt de patienter, der responderer på dupilumab. Hvis dette ikke er tilfældet, vil reduktionen af ICER være mindre.

I Medicinerådets hovedanalyse estimeres en gennemsnitlig QALY-gevinst på [redacted] år (0 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [redacted] DKK. Hvis det havde været muligt at sammenligne effekten af dupilumab med den aktive komparator methotrexat, ville effektforskellen potentielt have været mindre, hvilket ville have ført til en højere ICER.



## 6. Referencer

1. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1059–65.
2. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):457-463.e5.
3. Todberg T, Zachariae C, Skov L. Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8):adv00119.
4. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(5):550–7.
5. Pereira MP, Basta S, Moore J, Ständer S. Prurigo nodularis: a physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(12):2224–9.
6. Kwon CD, Khanna R, Williams KA, Kwatra MM, Kwatra SG. Diagnostic Workup and Evaluation of Patients with Prurigo Nodularis. *Medicines.* 2019;6(4):97.
7. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch.* 2020;5(4):e42–e42.
8. Gründel S, Pereira MP, Storck M, Osada N, Schneider G, Ständer S, et al. Analysis of 325 patients with chronic nodular prurigo: Clinics, burden of disease and course of treatment. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(16):1–7.
9. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Dupixent (Dupilumab). 2023 okt.
10. 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.
11. Riepe C, Osada N, Reich A, Augustin M, Zeidler C, Ständer S. Minimal clinically important difference in chronic pruritus appears to be dependent on baseline itch severity. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1288–90.



12. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
13. Shikiar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:36.
14. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the dermatology life quality index (DLQI): Further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27–33.
15. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2021;



## 7. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

\*Medlemmet har ikke deltaget i vurderingen af dupilumab til prurigo nodularis

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem	
Formand	Indstillet af
Lars Nielsen <i>Konsulent</i>	Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Stine Maria Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Gotthard Mørtz* (næstformand) <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Cathrine Nørgaard Peulicke <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Majbrit Høite Hansen* <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Christian Vestergaard <i>Overlæge, konst. forskningsleder</i>	Inviteret af formanden



## 8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. november 2023	Godkendt af Medicinrådet.

---

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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