

Tillæg til Medicinrådets  
behandlingsvejledning  
vedrørende biologiske og  
targeterede syntetiske  
lægemidler til moderat til  
svær atopisk eksem hos  
patienter  $\geq 12$  år

*Direkte indplacering af lebrikizumab til atopisk  
eksem*

# Tillæg



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

## Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådet udarbejder tillæg til behandlingsvejledninger hvis nye lægemidler bliver godkendt til området, eller ved indikationsudvidelser.

Medicinrådets behandlingsvejledning, eventuelle tillæg og en eventuel omkostningsanalyse kan danne baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 1. februar 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 1. februar 2024

**Dokumentnummer** 186970

**Versionsnummer** 1.0



### Sagsoplysninger

<b>Lægemiddel</b>	Lebrikizumab (Ebglyss)
<b>Indikation</b>	Moderat til svær atopisk eksem hos patienter $\geq 12$ år og kropsvægt $\geq 40$ kg, som er kandidater til systemisk behandling
<b>Lægemiddelfirma</b>	Almirall Nordics
<b>ATC-kode</b>	L04AC

### Sagsbehandling

<b>Anmodning modtaget fra ansøger</b>	20. marts 2023
<b>Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)</b>	26. oktober 2023
<b>Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden</b>	22. december 2023
<b>Rådets godkendelse af tillæg</b>	1. februar 2024
<b>Sagsbehandlingstid</b>	98 dage (14 uger).
<b>Fagudvalg</b>	Fagudvalget vedrørende atopisk eksem



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>6</b>
1.1	Lebrikizumab .....	8
<b>2.</b>	<b>Metode</b> .....	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>8</b>
3.1	Studie- og populationskarakteristik - lebrikizumab .....	8
3.2	Databehandling og analyse .....	13
3.3	Resultater pr. effektmål .....	13
3.3.1	Eksemudbredelses- og sværhedsgrad (kritisk) .....	13
3.3.2	Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret (vigtigt) .....	16
3.3.3	Kløe (kritisk) .....	18
3.3.4	Livskvalitet (vigtigt) .....	20
3.3.5	Bivirkninger (kritisk) .....	23
3.3.6	Risiko for bias .....	24
3.3.7	Fra evidens til anbefaling .....	24
3.4	Andre overvejelser .....	24
3.5	Øvrige forhold .....	25
<b>4.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>26</b>
<b>5.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>27</b>
<b>6.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>28</b>
<b>7.</b>	<b>Bilag 1 - Netværksgrafer</b> .....	<b>29</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag 2 – Risiko for bias</b> .....	<b>33</b>

©Medicinrådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 1. februar 2024



# Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af atopisk eksem

**Tabel 0-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til patienter  $\geq 12$  år med moderat til svær atopisk eksem, som er kandidater til, men ikke allerede er i behandling med, disse lægemidler**

Lægemiddel	
Anvend til mindst 80 % af populationen*	Dupilumab 300 mg s.c. hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg). Forlængelse af doseringsintervallet bør overvejes ved god effekt.~
	Lebrikizumab 250 mg s.c. hver 2. uge (opstartsdosis 500 mg). Forlængelse af doseringsintervallet til hver fjerde uge anbefales ved god effekt, jf. indikationen.
	Tralokinumab 300 mg s.c. hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg). Forlængelse af doseringsintervallet bør overvejes ved god effekt, jf. indikationen.§
Overvej	Abrocitinib^ 200 mg tablet 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 100 mg 1 gang dagligt ved god effekt.
	Upadacitinib 15 mg tablet 1 gang dagligt. Dosisøgning til 30 mg 1 gang dagligt ved behov.
Anvend ikke rutinemæssigt	Baricitinib^ 4 mg tablet 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 2 mg 1 gang dagligt ved god effekt.
Anvend ikke	

\*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. For de resterende 20 %, hvor førstevalget ikke er den bedste behandlingsmulighed på grund af fx behov for effekt i løbet af uger, tidligere øjenrelaterede bivirkninger samt ansigtseksem, kan lægemidler indenfor både anvend, overvej og anvend ikke rutinemæssigt benyttes.

~Dupilumab har, jf. EMAs produktresumé, indikation til administration hver 2. uge. Forlængelse af dosisintervallet kan overvejes, hvis der er klinisk rationale herfor.

§Tralokinumab har, jf. EMAs produktresumé, indikation til administration hver anden uge og eventuelt hver fjerde uge ved god effekt.

^Kun til patienter på 18 år eller ældre.



# Begreber og forkortelser

<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>DLQI:</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
<b>EASI:</b>	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>IL-4/13:</b>	Interleukin-4 og/eller Interleukin-13 (cytokiner involveret i det inflammatoriske respons)
<b>JAK:</b>	Janus kinase 1 (et enzym involveret i det inflammatoriske respons)
<b>POEM:</b>	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
<b>PP-NRS:</b>	<i>Peak pruritus numeric rating scale</i>
<b>s.c.:</b>	Subkutan
<b>TCI:</b>	Topikale calcineurininhibitorer
<b>TCS:</b>	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider)



# 1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Almirall Nordics (herefter omtalt som virksomheden) ansøgning vedr. vurdering af lebrikizumab. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af lebrikizumab i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til moderat til svær atopisk eksem hos patienter  $\geq 12$  år.

Det kliniske spørgsmål i Medicinrådets behandlingsvejledning er:

*Er der klinisk betydende forskelle blandt biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til patienter med moderat til svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk behandling, og som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin)?*

## Population

Patienter med moderat til svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk behandling (dvs. utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling), og som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin).

Optimeret lokalbehandling er konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og topikale glukokortikoider (TCS) eller topikale calcineurininhibitorer (TCI). Tilstrækkelig effekt svarer til mindst 75 % forbedring på *Eczema Area and Severity Index* (EASI 75). Delvist respons svarer til EASI 50 og samtidig forbedring i livskvalitet (mindst 4 point på *Dermatology Life Quality Index*, DLQI).

I dansk klinisk praksis fortsættes lokalbehandling ved opstart af systemisk behandling.

## Komparator

Lebrikizumab sammenlignes med placebo og lægemidlerne i Tabel 1-2. Lebrikizumab, dupilumab og tralokinumab er interleukin-hæmmere (IL-hæmmere), og abrocitinib, baricitinib og upadacitinib er janus kinase hæmmere (JAK-hæmmere). Alle behandlinger gives i tillæg til behandling med TCS (der er dog forskelle på TCS-behandlingen mellem studierne).

**Tabel 1-2. Komparatorer**

Lægemiddel	Dosis
Abrocitinib	200 mg 1 gang dagligt
Abrocitinib	100 mg 1 gang dagligt
Baricitinib	4 mg 1 gang dagligt
Baricitinib	2 mg 1 gang dagligt
Dupilumab	300 mg hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg)



Lægemiddel	Dosis
Tralokinumab	300 mg hver 2. uge (opstartsdosis 600 mg)
Upadacitinib	30 mg 1 gang dagligt
Upadacitinib	15 mg 1 gang dagligt

### Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1-.

**Tabel 1-3. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel**

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, uge 16	Kritisk	EASI 75: andel, der opnår mindst 75 % reduktion	10 %-point
		EASI: gennemsnitlig ændring fra baseline	6,6 point [1]
Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret, uge 16	Vigtigt	POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline	3 point [1]
Kløe, uge 16	Kritisk	PP-NRS $\geq 4$ : andel, der opnår $\geq 4$ points forbedring fra baseline	10 %-point
		PP-NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline	3 point [2]
Livskvalitet, uge 16	Vigtigt	DLQI $\geq 4$ : andel, der opnår $\geq 4$ points forbedring fra baseline	10 %-point
		DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline	4 point [17]
Bivirkninger (længst mulig opfølgningstid)	Kritisk	Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger med udgangspunkt i EMAs vurderingsrapporter (EPAR) for de respektive lægemidler samt særskilt vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger.	

EASI, Eczema Area and Severity Index; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale.





## 1.1 Lebrikizumab

Lebrikizumab (Ebglyss) er et nyt lægemiddel med indikation til moderat til svær atopisk eksem hos patienter  $\geq 12$  år og kropsvægt  $\geq 40$  kg, som er kandidater til systemisk behandling [3]. Lebrikizumab er et monoklonalt antistof, som binder til interleukin-13 (IL-13), som spiller en vigtig rolle i inflammation af huden hos patienter med atopisk eksem. Den anbefalede dosis i induktionsperioden er: 500 mg s.c. ved uge 0 og 2 og derefter 250 mg hver anden uge indtil uge 16. Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist klinisk respons efter 16-ugers behandling. Nogle patienter med delvist respons kan opleve yderligere forbedring ved fortsat behandling hver anden uge frem til uge 24. Ved opnåelse af klinisk respons er den anbefalede vedligeholdelsesdosis 250 mg s.c. hver fjerde uge [3] og denne dosisreduktion vil indgå i det kliniske sammenligningsgrundlag.

Lebrikizumab er ikke et *orphan drug*, det har ikke været igennem *accelerated assessment* i EMA, og det er ikke godkendt til andre indikationer.

## 2. Metode

Virksomheden har indsendt dokumentation i form af publicerede data, der kan anvendes til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Virksomhedens ansøgning henviser til seks kliniske studier af lebrikizumab. Kun i ét af disse studier undersøges en intervention, hvor lægemidlet gives i kombination med lokalbehandling, i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Derfor er kun data fra dette studie (ADhere) inkluderet i dette tillæg. EMAs anbefaling for dosering af lebrikizumab er baseret på studier af monoterapi med lebrikizumab.

Medicinerådet har valgt selv at foretage de statistiske analyser, som danner grundlag for sammenligningen mellem lebrikizumab og komparatorerne (se afsnit 3.2 Databehandling og analyse).

## 3. Resultater

Denne vurdering tager udgangspunkt i den evidens, der er anvendt i Medicinerådets behandlingsvejledning, hvor studie- og baselinekarakteristik for komparatorer fremgår. Produktresuméer for lebrikizumab og de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinerådets behandlingsvejledning, er også anvendt.

### 3.1 Studie- og populationskarakteristik - lebrikizumab

Evidensgrundlaget for lebrikizumab er det kliniske studie ADhere (

I ADhere blev effekt og sikkerhed ved 16-ugers behandling med lebrikizumab + TCS sammenlignet med placebo + TCS undersøgt hos patienter  $\geq 12$  år med moderat til svær

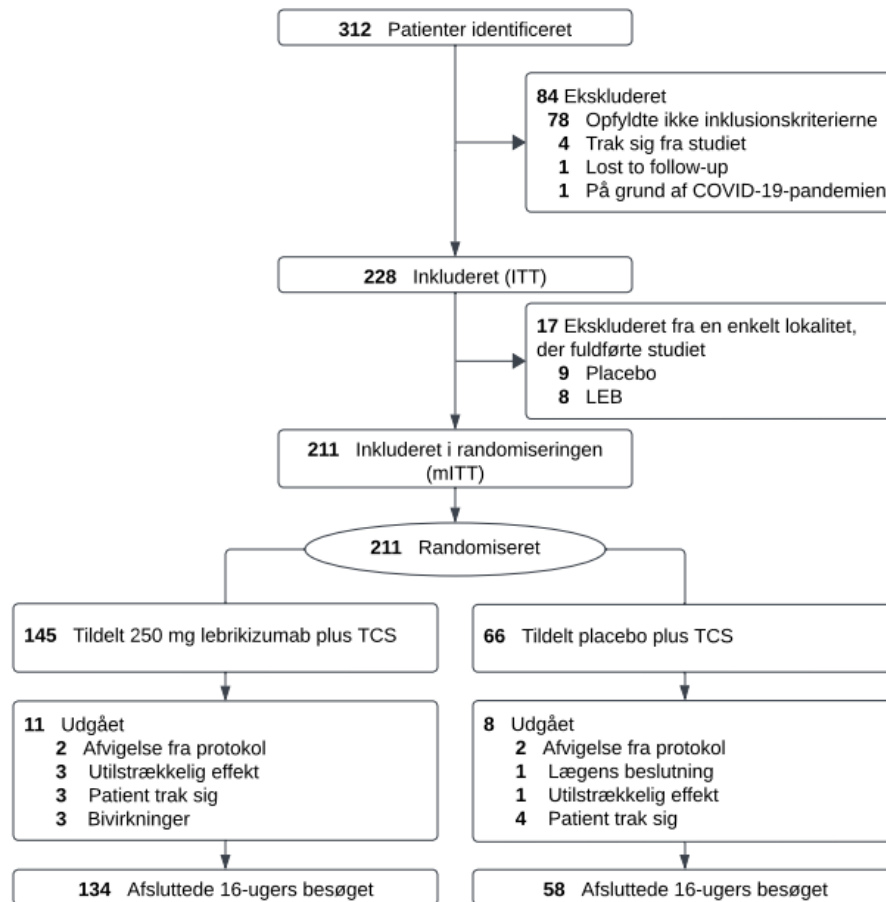


atopisk eksem. Lebrikizumab blev givet som 500 mg s.c. injektion ved baseline og uge 2, og herefter som 250 mg injektion hver 2. uge. ADhere var et dobbeltblindet, multicenter, randomiseret kontrolleret studie, hvor 211 patienter blev randomiseret 2:1 til henholdsvis lebrikizumab og placebo (Figur 1). I alt 17 patienter blev ekskluderet før randomiseringen, fordi sværhedsgraden af atopisk eksem ikke kunne bekræftes. Efter randomiseringen udgik 11 ud af 145 (7,6 %) i lebrikizumabgruppen, mens 8 ud af 66 (12,1 %) udgik i placebogruppen. Tabel 3-1) [4].

I ADhere blev effekt og sikkerhed ved 16-ugers behandling med lebrikizumab + TCS sammenlignet med placebo + TCS undersøgt hos patienter  $\geq 12$  år med moderat til svær atopisk eksem. Lebrikizumab blev givet som 500 mg s.c. injektion ved baseline og uge 2, og herefter som 250 mg injektion hver 2. uge. ADhere var et dobbeltblindet, multicenter, randomiseret kontrolleret studie, hvor 211 patienter blev randomiseret 2:1 til henholdsvis lebrikizumab og placebo (Figur 1). I alt 17 patienter blev ekskluderet før randomiseringen, fordi sværhedsgraden af atopisk eksem ikke kunne bekræftes. Efter randomiseringen udgik 11 ud af 145 (7,6 %) i lebrikizumabgruppen, mens 8 ud af 66 (12,1 %) udgik i placebogruppen.

**Tabel 3-1. Oversigt over ADhere**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål
ADhere [NCT04250337]	Patienter ( $\geq 12$ år) med moderat til svær atopisk eksem	Lebrikizumab + TCS	Placebo + TCS	Alle fra Tabel 1- (EASI75, EASI, POEM, PP-NRS $\geq 4$ , PP- NRS, DLQI $\geq 4$ , DLQI, uønskede hændelser)



Forkortelser; ITT Intent-to-treat; LEB lebrikizumab; mITT modificeret intent-to-treat; TSC Topikale kortikosteroider

**Figur 1. Flowchart i ADhere**

*Intention-to-treat*-analyser af intenderede effekter inkluderede alle patienter, som var blevet randomiseret, mens analyser af uønskede hændelser inkluderede alle randomiserede patienter, som havde fået mindst én dosis af det undersøgte lægemiddel. *Missing data* pga. mangel på effekt eller pga. brug af rescue-behandling blev imputeret med nonrespons for kategoriske effektmål og med baselineværdier for kontinuerte effektmål undtagen for POEM, hvor en *mixed effects model* er anvendt. *Missing data* af andre årsager (*protocol deviation, patients withdrew, adverse events* og *physician decision*) blev imputeret med multipel imputering.

Patienterne, der kunne indgå i studiet, var mindst 12 år, havde en EASI-score på mindst 16, Investigator's Global Assessment scale-score på mindst 3, eksemudbredelse på mindst 10 % af kroppen og en sygehistorik med utilstrækkeligt respons på TCS. Der var 65 % af patienterne, som havde svær grad af eksem (EASI  $\geq$  21) og 35 % som havde eksem i moderat grad (EASI 16-21). Ca. 91 % af patienterne havde aktiv *head and neck dermatitis*. Udvaskning af TCS og systemisk terapi var påkrævet henholdsvis en uge og fire uger før randomisering. Baselinekarakteristika fremgår af Tabel 3-2.



**Tabel 3-2. Baselinekarakteristika for patienter inkluderet i ADhere**

	<b>PBO + TCS (N = 66)</b>	<b>LEB + TCS (N = 145)</b>
Alder, gns. (SD), år	36,7 (17,9)	37,5 (19,9)
Unge (alderen 12 til < 18 år)	14 (21,2)	32 (22,1)
Voksne (≥ 18 år)	52 (78,8)	113 (77,9)
Kvinder	33 (50,0)	70 (48,3)
Etnicitet*		
Asiatisk	13 (19,7)	18 (12,4)
Sorte/ afroamerikaner	9 (13,6)	19 (13,1)
Hvide	40 (60,6)	90 (62,1)
Geografisk region		
USA	48 (72,7)	103 (71,0)
Europa	10 (15,2)	28 (19,3)
Resten af verdenen	8 (12,1)	14 (9,7)
Tidligere systemisk behandling	34 (51,5)	66 (45,5)
Systemiske kortikosteroider	22 (33,3)	41 (28,3)
Fototerapi	14 (21,2)	24 (16,6)
Dupilumab	9 (13,6)	20 (13,8)
Cyclosporin	4 (6,1)	18 (12,4)
Methotrexat	6 (9,1)	13 (9,0)
Janus kinase-hæmmere	4 (6,1)	5 (3,4)
Foto-kemoterapi (PUVA)	2 (3,0)	3 (2,1)
Mycophenolate mofetil	0	4 (2,8)
Tralokinumab	1 (1,5)	1 (0,7)
Andre biologiske behandlinger	5 (7,6)	16 (11,0)
Tid siden atopisk eksem diagnose, gns. (SD), år	21,2 (13,9)	21,0 (17,4)
EASI, gns. (SD)	26,4 (10,6)	27,7 (11,1)
Pruritus NRS, gns. (SD)	6,8 (2,0)	7,3 (1,8)
BSA-påvirket, gns. (SD)	38,2 (20,8)	40,4 (21,9)
DLQI, gns (SD)	13,5 (7,5)	14,9 (7,2)

BMI, body mass index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, Numerisk rangskala; LEB, Lebrikizumab; PBO, placebo; PUVA, psoralen + UV-A; TCS, topical corticosteroids.

\*Ikke alle er oplyst i publikationen



### Medicinrådets vurdering af studie og population

I dansk klinisk praksis skal patienterne have afprøvet mindst én systemisk behandling eller ikke tåle systemisk behandling, før behandling med en IL-hæmmer eller JAK-hæmmer igangsættes. Dermed vil størstedelen af patienter i praksis tidligere have fået systemisk behandling. Cirka halvdelen af patienter i ADhere har tidligere fået systemisk behandling. I de øvrige studier, som rapporterer andelen med tidligere systemisk behandling, har knap halvdelen af studiepopulationen afprøvet systemisk behandling. Det kan være sværere at vise en effekt i de populationer, der tidligere har fået systemisk behandling, sammenlignet med populationer, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Disse forhold kan trække resultaterne fra ADhere (og de øvrige studier med en mindre andel, som tidligere har fået systemisk behandling) mod en overestimering i forhold til effekten i dansk praksis. Det kan ikke afgøres, om det har betydning for sammenligningen mellem lægemidlerne, da andelen, der tidligere har fået systemisk behandling, ikke er opgjort for alle studier.

Udvaskning af TCS inden opstart med biologisk behandling af atopisk eksem svarer ikke til dansk klinisk praksis. Udvaskning af TCS en uge før randomisering må forventes at påvirke patienternes tilstand ved baseline i negativ retning og øge responsraterne i begge grupper. Ved måling af effekt efter 16 uger formodes effekten af udvaskning dog at være udlignet, hvorfor det ikke vurderes at have betydning.

Sammenligning af ADhere-deltagernes tilstand ved baseline med danske patienter med moderat til svær atopisk eksem kompliceres af, at data for danske patienter er rapporteret som median og interkvartil spredning [5], hvorimod ADhere rapporterer gennemsnit og standard deviation. Den gennemsnitlige grad af eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved EASI er i ADhere 27, mens medianen for EASI-score hos patienter i dansk klinisk praksis er på ca. 19. Den gennemsnitlige intensitet af kløe er i ADhere 6,8, mens medianen for intensitet af kløe hos patienter i dansk klinisk praksis er 8. Gennemsnittet for livskvalitetsmålingen i ADhere ved baseline er 13,5 i placebogruppen og 14,9 i lebrizumabgruppen, og i dansk klinisk praksis er medianen 13,0.

I ADhere indgik en højere andel af asiater og afroamerikanere sammenlignet med patienter i dansk klinisk praksis [5]. I studier af komparatorerne indgår ligeledes populationer, som ikke helt afspejler patienter i dansk praksis. Hudfarve og etnicitet kan have betydning for eksem mønstret, men behandlingsresponsen afviger ikke væsentligt fra andre etniske grupper. Cirka halvdelen af patienterne i ADhere er kvinder, mens 38 % er kvinder i dansk klinisk praksis [5].

Medicinrådet vurderer, at effektmålene i ADhere overordnet svarer til effektmålene i behandlingsvejledningen og de inkluderede studier, men at håndtering af *missing data* kan variere mellem studierne, hvilket kan påvirke sammenligneligheden mellem studierne.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at studiet er tilstrækkeligt i overensstemmelse med de øvrige studier i behandlingsvejledningen, til at det kan indgå i en netværksmetaanalyse. Der er uoverensstemmelser mellem studiepopulation og patienter i dansk klinisk praksis, men Medicinrådet vurderer, at resultaterne i tilstrækkelig grad kan overføres til danske forhold.



## 3.2 Databehandling og analyse

Da der ikke findes direkte sammenligninger af lebrikizumab og de øvrige lægemidler, har Medicinrådet udført en indirekte komparativ analyse (netværksmetaanalyse) på baggrund af data for lebrikizumab og de data, der ligger til grund for udarbejdelsen af Medicinrådets behandlingsvejledning for atopisk eksem. Lebrikizumab er sammenlignet med de andre biologiske og targeterede syntetiske lægemidler med dupilumab som referencebehandling. Dupilumab blev valgt som referencebehandling i behandlingsvejledningen, fordi dupilumab blev godkendt først og var den mest anvendte behandling, da behandlingsvejledningen blev udarbejdet.

På baggrund af resultaterne (p-scores og relative og absolutte forskelle) fra netværksmetaanalysen samt beskrivelse af sikkerhed ved lægemidlerne vurderes det, hvordan behandlingsrækkefølgen bør være. En P-score kan fortolkes som den gennemsnitlige sandsynlighed for, at et lægemiddel er bedre end de øvrige lægemidler. En forskel mellem effektestimater vurderes klinisk relevant, hvis forskellen er statistisk signifikant og samtidig lige så stor eller større end mindste klinisk relevante forskel defineret i Tabel 1-. Opfølgningstiden for de data, der indgår i netværksmetaanalysen, er 16 uger (dog 12 uger for data vedr. abrocitinib). Studierne, som indgår i netværksmetaanalysen, ses i Figur 9 (Bilag 1).

## 3.3 Resultater pr. effektmål

### 3.3.1 Eksemudbredelses- og sværhedsgrad (kritisk)

Effektmålet opgøres ved *Eczema Area and Severity Index* (EASI), hvor den samlede score ligger i intervallet 0-72, og hvor en høj score indikerer en høj sværhedsgrad.

Der er foretaget netværksmetaanalyser for både EASI 75 (andelen af patienter, der opnår mindst 75 % forbedring af EASI-scoren fra baseline) og den gennemsnitlige ændring af scoren fra baseline, angivet i procent (EASI cfb (%)).

EASI75

#### Lebrikizumab vs. Placebo

I ADhere ses en klinisk relevant effekt af lebrikizumab overfor placebo efter 16-ugers behandling (Tabel 3-3).

**Tabel 3-3. Andel af patienter, som opnår mindst 75 % reduktion af eksem udbredelses- og sværhedsgrad (EASI75) efter 16-ugers behandling i ADhere**

	Lebrikizumab + TCS (N=145)	Placebo + TCS (N=66)	Forskel (95 % CI)
EASI75	69,5 % (n=101)	42,2 % (n=28)	26,4 %-point (12,1; 40,8)

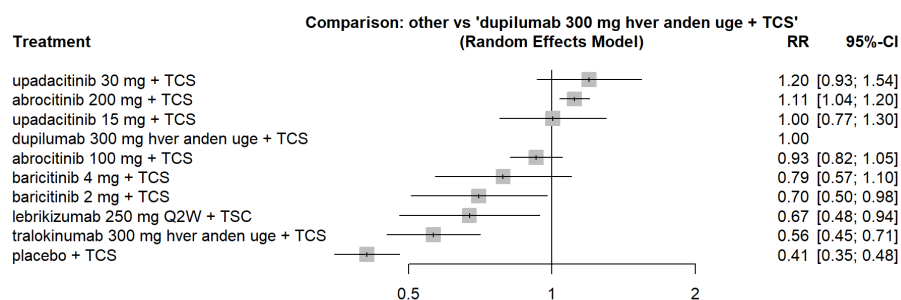


### Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3-4 og Figur 2. Det ses, at lebrikizumab har en signifikant dårligere effekt end dupilumab. Lebrikizumab placerer sig anden nederst i rangeringen af lægemidlerne, over tralokinumab.

**Tabel 3-4. Netværksmetaanalyse.** Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af eksemudbredelse og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med dupilumab er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der opnår EASI 75 med dupilumab.

Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
upadacitinib 30 mg + TCS	1,20 (0,93; 1,54)	0,95	13,14 (-4,71; 33,34)
abrocitinib 200 mg + TCS	1,11 (1,04; 1,20) (*)	0,89	7,59 (2,37; 13,22)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,70	0,00 (0,00; 0,00)
upadacitinib 15 mg + TCS	1,00 (0,77; 1,30)	0,70	0,26 (-15,02; 20,07)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,93 (0,82; 1,05)	0,57	-4,92 (-12,33; 3,50)
baricitinib 4 mg + TCS	0,79 (0,57; 1,10)	0,44	-14,04 (-28,84; 6,55)
baricitinib 2 mg + TCS	0,70 (0,50; 0,98) (*)	0,30	-19,86 (-33,01; -1,58)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,67 (0,48; 0,94) (*)	0,28	-21,94 (-34,82; -3,86)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,56 (0,45; 0,71) (*)	0,14	-29,09 (-36,69; -19,57)
placebo + TCS	0,41 (0,35; 0,48) (*)	0,00	-39,42 (-43,40; -34,78)





**Figur 2. Netværksmetaanalyse.** Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 75 % forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge

EASI cfb (%)

#### Lebrikizumab vs. placebo

Der ses en klinisk relevant effekt af lebrikizumab overfor placebo efter 16-ugers behandling (Tabel 3-5).

**Tabel 3-5. Ændring fra baseline i klinikervurderet eksemudbredelses- og sværhedsgrad (EASI cfb) efter 16 ugers behandling i ADHERE**

Studie	Lebrikizumab + TCS (N=145)	Placebo + TCS (N=66)	Forskel (95% CI)
EASI cfb	-76,8 %	-53,1 %	-23,6 %-point (-33,6; -13,7)

Cfb, change from baseline (gennemsnitlig ændring fra baseline).

#### Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3-6 og Figur 3.

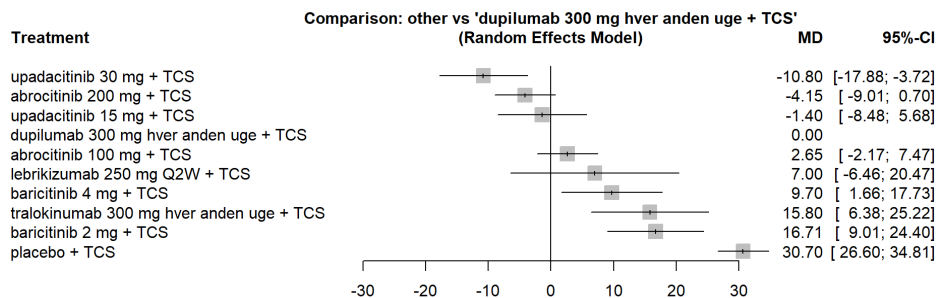
Netværksmetaanalyse. Der ses ikke en signifikant forskel mellem lebrikizumab og dupilumab. Lebrikizumab placerer sig som nummer seks i rangeringen af lægemidlerne.

**Tabel 3-6. Netværksmetaanalyse.** Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler.

Intervention	P-score	MD vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
upadacitinib 30 mg + TCS	0,99	-10,80 (-17,88; -3,72) (*)
abrocitinib 200 mg + TCS	0,85	-4,15 (-9,01; 0,70)
upadacitinib 15 mg + TCS	0,73	-1,40 (-8,48; 5,68)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,68	0,00 (0,00; 0,00)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,55	2,65 (-2,17; 7,47)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,45	7,00 (-6,46; 20,47)
baricitinib 4 mg + TCS	0,36	9,70 (1,66; 17,73) (*)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,2	15,80 (6,38; 25,22) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	0,17	16,71 (9,01; 24,40) (*)
placebo + TCS	0	30,70 (26,60; 34,81) (*)

\*Signifikant forskel fra dupilumab.





**Figur 3. Netværksmetaanalyse.** Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af eksemudbredelses og -sværhedsgrad målt ved EASI efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

### Medicinerådets vurdering af eksemudbredelses- og sværhedsgrad

Placeboresponset for EASI75 i ADhere (42 %) er højere end i studier af dupilumab (22 %) og baricitinib (17 %), hvilket kan mindske sammenligneligheden mellem studierne. I studiet af tralokinumab er placeboresponset 51 %. Forskelle i placeborespons mellem studierne kan delvist skyldes forskelle i brug af TCS.

Disse forhold bidrager med usikkerhed i fortolkningen af resultatet, hvor lebrikizumab har en mindre god effekt end upadacitinib 30 mg, abrocitinib 200 mg, upadacitinib 15 mg og dupilumab 300 mg, målt på andel, som opnår EASI75, mens der ikke var den samme forskel mellem lebrikizumab og disse lægemidler målt ved den gennemsnitlige ændring af EASI-score.

### 3.3.2 Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret (vigtigt)

#### Måling af eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Effekt målt opgøres ved spørgeskemaet *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), hvor patienten angiver sine gener i løbet af den seneste uge. POEM scores fra 0 til 28, hvor en høj score indikerer en høj grad af gener. Der er udført netværksmetaanalyser for den gennemsnitlige ændring af score fra baseline (POEM cfb).

#### Lebrikizumab vs. Placebo

Der ses en klinisk relevant effekt af lebrikizumab overfor placebo efter 16-ugers behandling (Tabel 3-7).

**Tabel 3-7. Ændring fra baseline i patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad (POEM cfb) efter 16-ugers behandling i ADhere**

	POEM i lebrikizumab-arm (N=101)	POEM i placebo-arm (N=40)	Forskel (95% CI)
POEM cfb	-10,2	-6,2	-4 (-6,3; -1,7)

Cfb, change from baseline (gennemsnitlig ændring fra baseline).



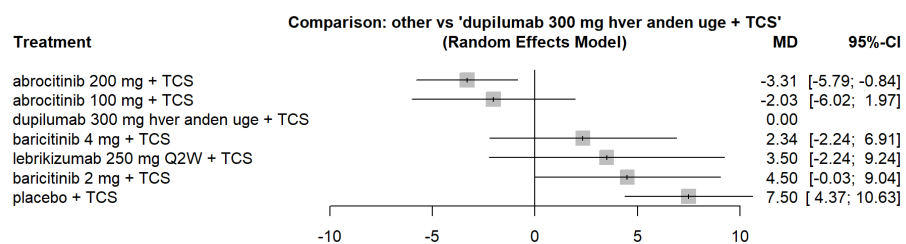
### Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3-8 og Figur 4. Der ses ikke en signifikant forskel mellem lebrikizumab og dupilumab. Lebrikizumab placerer sig anden nederst i rangeringen af lægemidlerne.

**Tabel 3-8. Netværksmetaanalyse.** Den gennemsnitlige forskel (MD) i ændring fra baseline af eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved POEM efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler.

Intervention	P-score	MD vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
abrocitinib 200 mg + TCS	0,95	-3,31 (-5,79; -0,84) (*)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,82	-2,03 (-6,02; 1,97)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,64	0,00 (0,00; 0,00)
baricitinib 4 mg + TCS	0,47	2,34 (-2,24; 6,91)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,35	3,50 (-2,24; 9,24)
baricitinib 2 mg + TCS	0,25	4,50 (-0,03; 9,04)
placebo + TCS	0,01	7,50 (4,37; 10,63) (*)

\*Statistisk signifikant.



**Figur 4. Netværksmetaanalyse.** Den gennemsnitlige forskel (MD) i forbedring af eksemudbredelses- og sværhedsgrad målt ved POEM efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

### Medicinrådets vurdering af eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

Medicinrådet vurderer, at effekten overordnet svarer til effekten af lægemidlerne inkluderet i behandlingsvejledningen. Der er dog cirka 30 % *missing* data, hvilket bidrager med usikkerhed til resultaterne. Medicinrådet vurderer, at lebrikizumab er bedre end placebo, men mindre effektivt end abrocitinib 200 mg.



### 3.3.3 Kløe (kritisk)

#### Måling af kløe

Effekt målet opgøres ved *Peak Pruritus* numerisk rangskala (PP-NRS), hvor patienten angiver kløe på en skala fra 0-10, hvor 10 indikerer den værst tænkelige kløe.

Der er udført netværksmetaanalyser for både PP-NRS  $\geq 4$  (andelen af patienter, der har en forbedring på mindst 4 på skalaen fra 0-10, sammenlignet med baseline) og den gennemsnitlige ændring af score fra baseline angivet i procent (PP-NRS cfb (%)).

#### PP-NRS $\geq 4$

#### Lebrikizumab vs. Placebo

Der ses en klinisk relevant effekt af lebrikizumab overfor placebo efter 16-ugers behandling (Tabel 3-9).

**Tabel 3-9. Andel af patienter, som opnår reduktion af kløe svarende til mindst fire point på en skala fra 0-10 (PP-NRS  $\geq 4$ ) efter 16-ugers behandling i ADhere**

	Lebrikizumab + TCS (N=130)	Placebo + TCS (N=57)	Forskel (95 % CI)
PP-NRS $\geq 4$	50,6 % (n=66)	31,9 % (n=18)	19,2 %-point (4,3; 34,1)

#### Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3-10 og Figur 5. Der ses ikke en signifikant forskel mellem lebrikizumab og dupilumab, men en klinisk relevant dårligere effekt af lebrikizumab kan ikke udelukkes, da der er stor usikkerhed om estimerne. Lebrikizumab placerer sig anden nederst i rangeringen af lægemidlerne.

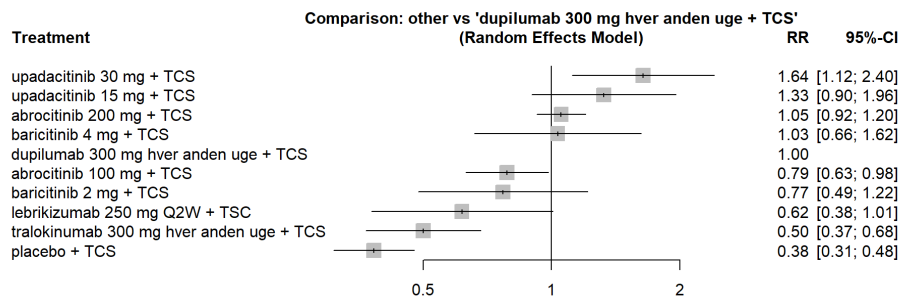
**Tabel 3-10. Netværksmetaanalyse.** Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge. P-score måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel sammenlignet med dupilumab er beregnet ud fra RR i netværksmetaanalysen og median andel, der opnår PP-NRS  $\geq 4$  med dupilumab.

Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
upadacitinib 30 mg + TCS	1,64 (1,12; 2,40) (*)	0,99	36,98 (6,79; 42,04)
upadacitinib 15 mg + TCS	1,33 (0,90; 1,96)	0,85	18,88 (-5,89; 42,04)
abrocitinib 200 mg + TCS	1,05 (0,92; 1,20)	0,70	3,07 (-4,50; 11,70)
baricitinib 4 mg + TCS	1,03 (0,66; 1,62)	0,67	1,93 (-19,79; 36,01)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,62	0,00 (0,00; 0,00)



Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
abrocitinib 100 mg + TCS	0,79 (0,63; 0,98) (*)	0,39	-12,41 (-21,53; -1,01)
baricitinib 2 mg + TCS	0,77 (0,49; 1,22)	0,38	-13,37 (-29,73; 12,49)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,62 (0,38; 1,01)	0,25	-22,22 (-36,05; 0,33)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,50 (0,37; 0,68) (*)	0,14	-28,93 (-36,69; -18,36)
placebo + TCS	0,38 (0,31; 0,48) (*)	0,00	-35,73 (-40,06; -30,36)

\*Statistisk signifikant.



**Figur 5. Netværksmetaanalyse.** Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

PP-NRS cfb (%)

#### Lebrikizumab vs. Placebo

Der ses en klinisk relevant effekt af lebrikizumab overfor placebo efter 16-ugers behandling (Tabel 3-11).

**Tabel 3-11. PP-NRS cfb (%) efter 16-ugers behandling i ADhere**

Studie	Lebrikizumab + TCS (N=139)	Placebo + TCS (N=63)	Forskel (95% CI)
PP-NRS cfb	-50,7 %	-35,5 %	-15 %-point (-27,7; -2,7)

PP-NRS, peak pruritus numerisk rangskala; Cfb, change from baseline (gennemsnitlig ændring fra baseline)

#### Sammenligning mellem lægemidler

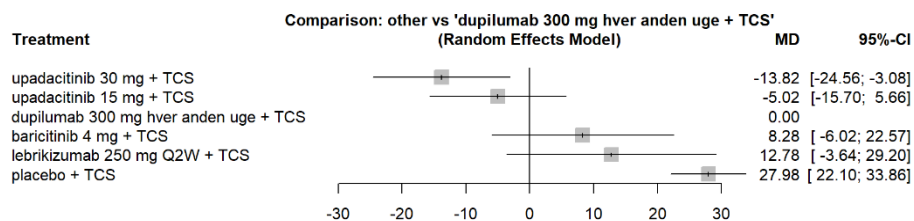
Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses Tabel 3-12 og Figur 6. Der ses ikke en signifikant forskel mellem lebrikizumab og dupilumab. Lebrikizumab placerer sig nederst i rangeringen af lægemidlerne.



Tabel 3-12. Effekt på PP-NRS – resultater fra netværksmetaanalyse

Intervention	P-score	MD vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
upadacitinib 30 mg + TCS	0,99	-13,82 (-24,56; -3,08) (*)
upadacitinib 15 mg + TCS	0,75	-5,02 (-15,70; 5,66)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,6	0,00 (0,00; 0,00)
baricitinib 4 mg + TCS	0,37	8,28 (-6,02; 22,57)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,28	12,78 (-3,64; 29,20)
placebo + TCS	0,01	27,98 (22,10; 33,86) (*)

\*statistisk signifikant



Figur 6. Netværksmetaanalyse. Den gennemsnitlige forskel (MD, %-point) i forbedring af kløe målt ved PP-NRS efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

### Medicinerådets vurdering af kløe

Medicinerådet vurderer, at lebrikizumab er bedre end placebo, men mindre effektivt end upadacitinib 30 mg.

### 3.3.4 Livskvalitet (vigtigt)

#### Måling af livskvalitet

Effekt målet opgøres ved hjælp af spørgeskemaet *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), hvor patienten besvarer 10 spørgsmål relateret til livskvalitet. Den maksimale score er 30, som indikerer dårligst helbredsrelateret livskvalitet.

Der er udført netværksmetaanalyser for både DLQI  $\geq 4$  (andelen af patienter, der har en forbedring på mindst 4, sammenlignet med baseline) og den gennemsnitlige ændring af score fra baseline (DLQI cfb).



DLQI  $\geq 4$

### Lebrikizumab vs. Placebo

Der ses en klinisk relevant effekt af lebrikizumab overfor placebo efter 16-ugers behandling (Tabel 3-13).

**Tabel 3-13. Opnåelse af DLQI  $\geq 4$  efter 16 ugers behandling i ADhere**

	Lebrikizumab + TCS (N=105)	Placebo + TCS (N=48)	Forskel (95 % CI)
DLQI $\geq 4$	77,4% (N=81)	58,7% (N=28)	17,2%-point (0,1-34,3)

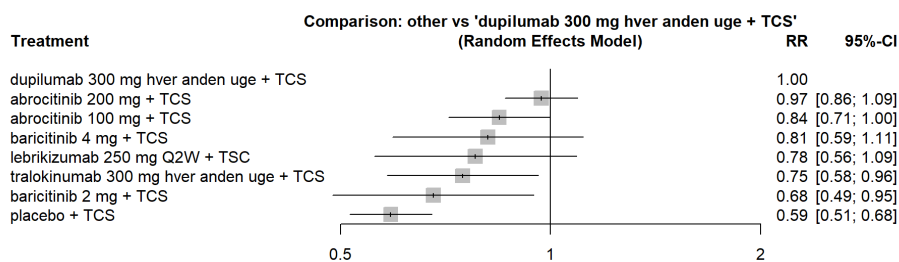
### Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3-14 og Figur 7. Der ses ikke en signifikant forskel mellem lebrikizumab og dupilumab, men en klinisk relevant forskel ikke udelukkes. Lebrikizumab placerer sig tredje nederst i rangeringen af lægemidlerne.

**Tabel 3-14. Effekt på DLQI  $\geq 4$  – resultater fra netværksmetaanalyse**

Intervention	RR vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge	P-score	Absolut forskel vs. dupilumab 300 mg
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,93	0,00 (0,00; 0,00)
abrocitinib 200 mg + TCS	0,97 (0,86; 1,09)	0,85	-2,52 (-11,67; 7,80)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,84 (0,71; 1,00) (*)	0,57	-13,08 (-23,97; -0,19)
baricitinib 4 mg + TCS	0,81 (0,59; 1,11)	0,54	-15,71 (-34,10; 9,47)
lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS	0,78 (0,56; 1,09)	0,46	-18,43 (-36,97; 7,45)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,75 (0,58; 0,96) (*)	0,38	-21,15 (-35,00; -3,35)
baricitinib 2 mg + TCS	0,68 (0,49; 0,95) (*)	0,23	-26,91 (-42,98; -4,51)
placebo + TCS	0,59 (0,51; 0,68) (*)	0,03	-34,37 (-40,66; -27,15)

\*statistisk signifikant.



**Figur 7. Netværksmetaanalyse.** Relativ risiko (RR) for at opnå mindst 4 points forbedring af livskvalitet målt ved DLQI efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge.

### DLQI cfb (%)

#### Lebrizumab vs. Placebo

Der ses en klinisk relevant effekt af lebrizumab overfor placebo efter 16-ugers behandling (Tabel 3-15).

**Tabel 3-15: DLQI cfb (%) efter 16 ugers behandling i ADhere**

	Lebrizumab + TCS (N=109)	Placebo + TCS (N=51)	Forskel (95% CI)
DLQI cfb	-9,8 %	-6,5 %	-4 %-point (-6,3; -1,7)

Cfb, change from baseline (gennemsnitlig ændring fra baseline).

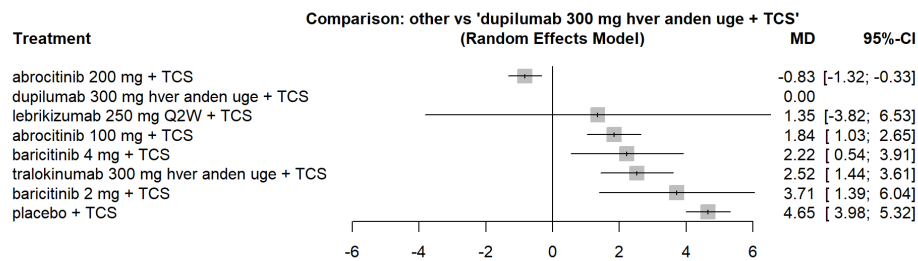
#### Sammenligning mellem lægemidler

Resultaterne fra netværksmetaanalysen kan ses i Tabel 3-16 og Figur 8. Der ses ikke en signifikant forskel mellem lebrizumab og dupilumab. Konfidensintervallet er betydeligt bredere for lebrizumab end andre lægemidler. Lebrizumab placerer sig tredje øverst i rangeringen af lægemidler.

**Tabel 3-16. Effekt på DLQI – resultater fra netværksmetaanalyse**

Intervention	P-score	Gennemsnitlig forskel vs. dupilumab 300 mg hver 2. uge + TCS
abrocitinib 200 mg + TCS	0,97	-0,83 (-1,32; -0,33) (*)
dupilumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,81	0,00 (0,00; 0,00)
lebrizumab 250 mg Q2W + TCS	0,58	1,35 (-3,82; 6,53)
abrocitinib 100 mg + TCS	0,55	1,84 (1,03; 2,65) (*)
baricitinib 4 mg + TCS	0,46	2,22 (0,54; 3,91) (*)
tralokinumab 300 mg hver anden uge + TCS	0,38	2,52 (1,44; 3,61) (*)
baricitinib 2 mg + TCS	0,19	3,71 (1,39; 6,04) (*)
placebo + TCS	0,04	4,65 (3,98; 5,32) (*)

\*Statistisk signifikant.



**Figur 8. Netværksmetaanalyse.** Den gennemsnitlige forskel (MD) i forbedring af livskvalitet målt ved DLQI efter 16-ugers behandling med de enkelte lægemidler og doseringer sammenlignet med dupilumab 300 mg hver 2. uge

### Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at det ikke er dokumenteret, at lebrikizumab har mindre god effekt på livskvalitet end de øvrige lægemidler, men konfidensintervallerne er bredere end for de øvrige lægemidler, og der er cirka 27 % med missing DLQI-data, hvilket bidrager med usikkerhed til resultaterne.

### 3.3.5 Bivirkninger (kritisk)

I ADhere var andelen med mindst én uønsket hændelse 43,4 % i lebrikizumabgruppen og 34,8 % i placebogruppen. Andelen med en alvorlig uønsket hændelse var 1,4 % i lebrikizumabgruppen og 1,5 % i placebogruppen. Andelen, der fik conjunktivitis, var 4,8 % i lebrikizumabgruppen og 0 % i placebogruppen, hvilket stemmer overens med bivirkningsprofilen for andre IL-hæmmere. Andelen, der fik en infektion, var 16,6 % i lebrikizumabgruppen og 13,6 % i placebogruppen. En samlet analyse af de otte studier, som er foretaget i udviklingen af lebrikizumab, viser en øget forekomst af conjunktivitis (6,5 %) og infektioner, sammenlignet med placebogrupperne [6].

Lebrikizumab er under *additional monitoring* i EMA (mere intens monitorering for bivirkninger da der er tale om et nyt lægemiddel med begrænset evidensgrundlag). I EMAs produktresumé for lebrikizumab konkluderes følgende om den langsigtede sikkerhed: "Sikkerhedsprofilen for lebrikizumab som monoterapi til og med uge 52 eller i kombination med TCS til og med uge 56 stemmer overens med sikkerhedsprofilen observeret op til uge 16" [3].

### Medicinerådets vurdering af bivirkninger

Medicinerådet vurderer, at bivirkningsprofilen ved lebrikizumab ligner bivirkningsprofilen for de andre IL-hæmmere. Dog viser kliniske data, at frekvensen af conjunktivitis ved brug af dupilumab er større end observeret i kliniske studier. Således viser et review over observationelle studier [7], at conjunktivitis forekom hos 26 % af i alt 3303 patienter, som blev behandlet med dupilumab i 16 uger. Der er ikke foretaget lignende opgørelser for tralokinumab og lebrikizumab. Conjunktivitis er den bivirkning, som er af størst betydning i klinisk praksis, men dette kan ofte afhjælpes ved supplerende behandling eller dosisreduktion. Hvis det er nødvendigt at stoppe behandling med en IL-hæmmer på grund af bivirkninger, er det muligt at skifte til et andet præparat.





JAK-hæmmere har mere alvorlig bivirkningsprofil (se [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til moderat til svær atopisk eksem hos patienter ≥ 12 år](#)).

### 3.3.6 Risiko for bias

Risikoen for bias i ADhere er vurderet ved *Cochrane risk of bias tool 2.0*. Samlet set er risikoen for bias vurderet til at være lav.

### 3.3.7 Fra evidens til anbefaling

I behandlingsvejledningens kliniske rækkefølge er lægemidler med en mere alvorlig bivirkningsprofil (JAK-hæmmere: abrocitinib, baricitinib og upadacitinib) blevet placeret under "overvej" eller "anvend ikke rutinemæssigt", mens øvrige lægemidler (IL-hæmmere: dupilumab og tralokinumab) er placeret under "anvend". Medicinrådet vurderer, at lebrikizumab har mindst lige så god effekt som tralokinumab og for nogle effektmål ikke adskiller sig statistisk signifikant fra dupilumab. Lebrikizumab har desuden en bivirkningsprofil, der ligner bivirkningsprofilen ved de øvrige IL-hæmmere, hvor der dog er en hyppigere forekomst af conjunktivitis ved dupilumab.

Derfor ligestilles lebrikizumab med dupilumab og tralokinumab og indplaceres i kategorien "anvend".

## 3.4 Andre overvejelser

Valget af behandling af moderat til svær atopisk eksem beror på en individuel vurdering og foretages af patient og læge sammen. De forskellige lægemidler har forskellige fordele og ulemper, og derfor bør flere faktorer overvejes i forbindelse med behandlingsvalg. IL-hæmmere kræver ikke jævnlig blodprøvekontrol, hvilket er tilfældet for JAK-hæmmere. JAK-hæmmere gives som tabletbehandling, mens IL-hæmmere gives som subkutan injektion. Der vil være forskellige patientpræferencer for de to administrationsveje, som for nogle patienter kan have betydning for behandlingsvalget.

### **Overvejelser vedr. den kliniske rækkefølge**

Dupilumab, lebrikizumab og tralokinumab vil som udgangspunkt kunne anvendes til de fleste patienter ud fra en sikkerhedsmæssig betragtning. Ifølge netværkmetaanalysen er effekten af tralokinumab og lebrikizumab ikke lige så god som effekten af dupilumab, til gengæld er der en hyppigere forekomst af conjunktivitis ved dupilumab. I nogle tilfælde vil tralokinumab eller lebrikizumab derfor være det bedste behandlingsvalg, herunder hvis patienten tidligere har haft øjenrelaterede bivirkninger. Effekten af tralokinumab indsætter formentlig senere end de andre to lægemidler.

Komorbiditet, i form af svær astma eller svær kronisk bihulebetændelse med nasale polypper, vægter for at vælge dupilumab i forhold til øvrige lægemidler inkluderet i behandlingsvejledningen, da dupilumab også har indikation til disse sygdomme. Dupilumab er sandsynligvis mindre effektivt til behandling af ansigtseksem, hvilket kan indgå i overvejelserne vedrørende behandlingsvalg.



Ved behov for effekt indenfor få dage kan en JAK-hæmmer være det bedste behandlingsvalg, under hensyntagen til risiko for alvorlige bivirkninger.

### 3.5 Øvrige forhold

#### **Monoterapi**

I behandlingsvejledningen vedr. atopisk eksem er effekten af lægemidlerne givet som monoterapi kort beskrevet. Overordnet set understøtter resultaterne vurderingen af lægemidlerne givet i kombination med TCS. Dette gælder også lebrikizumab, hvor monoterapi blev undersøgt i ADvocate studierne [8].

#### **Opfølgningstid over 16 uger**

I opfølgningsperioden til ADvocate studierne blev patienter, som responderede på lebrikizumab monoterapi re-randomiseret til placebo, lebrikizumab hver 2. uger eller lebrikizumab hver 4. uge. Ved uge 52 var der lige så mange, som fortsat havde respons (EASI75) ved dosering hver 4. uge (82 %) sammenlignet med hver 2. uge (78 %). I placebogruppen (som tidligere havde responderet på lebrikizumab i 16 uger) var der ved uge 52 fortsat 66 %, som havde respons (EASI75).

#### **Kriterier for opstart, monitorering, skift og seponering**

For lebrikizumab gælder de samme overvejelser som for de øvrige lægemidler vedr. opstart, skift, seponering samt monitorering af behandling. Disse overvejelser er beskrevet i behandlingsvejledningens afsnit 6.

#### **Opbevaring**

IL-hæmmerne skal opbevares på køl (2-8°C). Dupilumab kan opbevares ved op til 25°C i højst 14 dage, lebrikizumab ved op til 30°C i højst 7 dage og tralokinumab ved op til 25°C i højst 14 dage.



## 4. Referencer

1. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;67(1):99–106.
2. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(7):978–80.
3. CHMP. Ebglyss, INN-lebrikizumab.
4. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol*. 2023;159(2):182–91.
5. Larsen HHP, Vittrup I, Ruge IF, Elberling J, Skov L, Ibler K, et al. Severe and ChRonic Atopic dermatitis Treatment CoHort (SCRATCH): A Danish Real-world Evidence Atopic Dermatitis Treatment Registry. *Acta Derm Venereol* [internet]. 2022;102:adv00760. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35670330>
6. Stein Gold L, Thaçi D, Thyssen JP, Gooderham M, Laquer V, Moore A, et al. Safety of Lebrikizumab in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Integrated Analysis of Eight Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(4):595–607.
7. Halling A-S, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):139–47.
8. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2023;388(12):1080–91.



## 5. Sammensætning af fagudvalg

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
Majbrit Høite <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Kristian Fredløv Mose <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af formanden

\*Har ikke deltaget i vurderingen af lebrikizumab



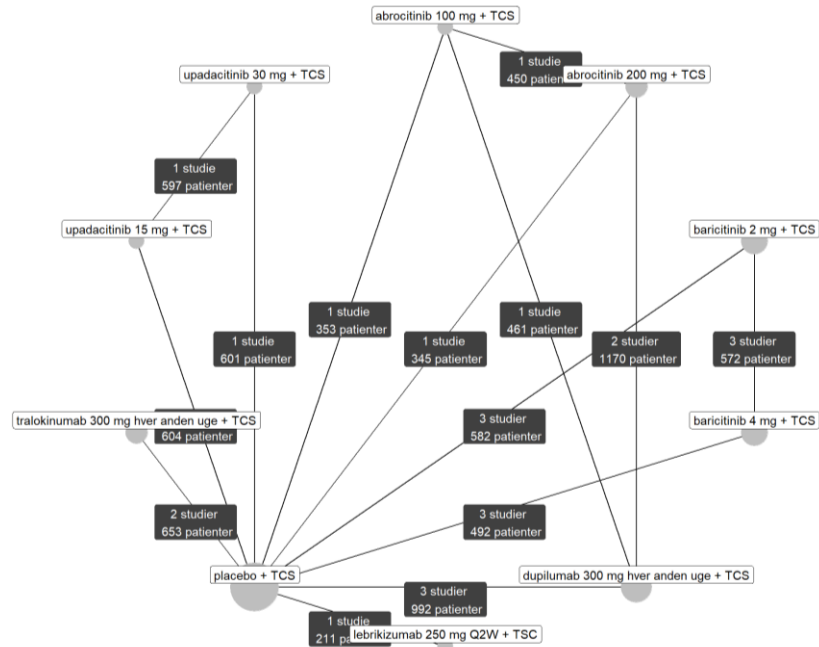
## 6. Versionslog

### Versionslog

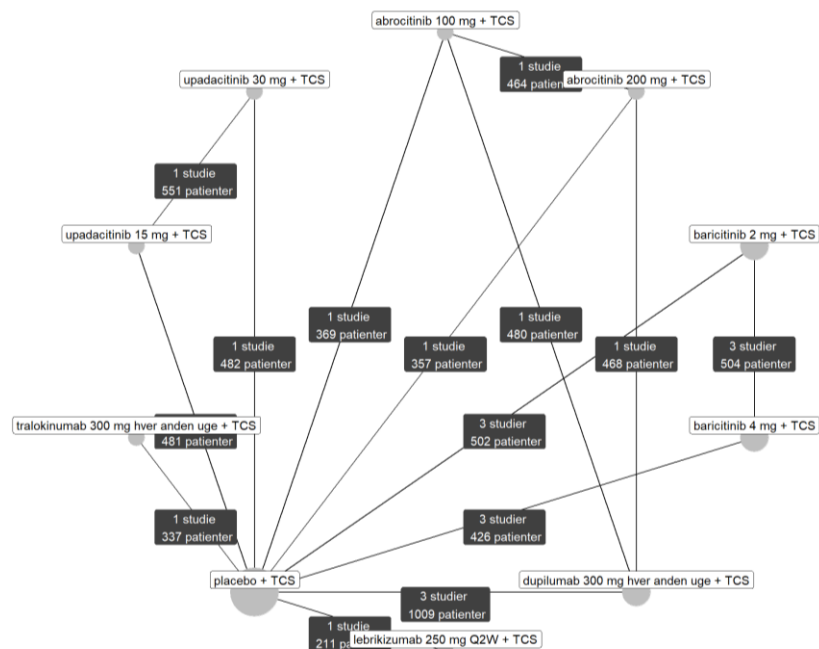
Version	Dato	Ændring
1.0	1. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



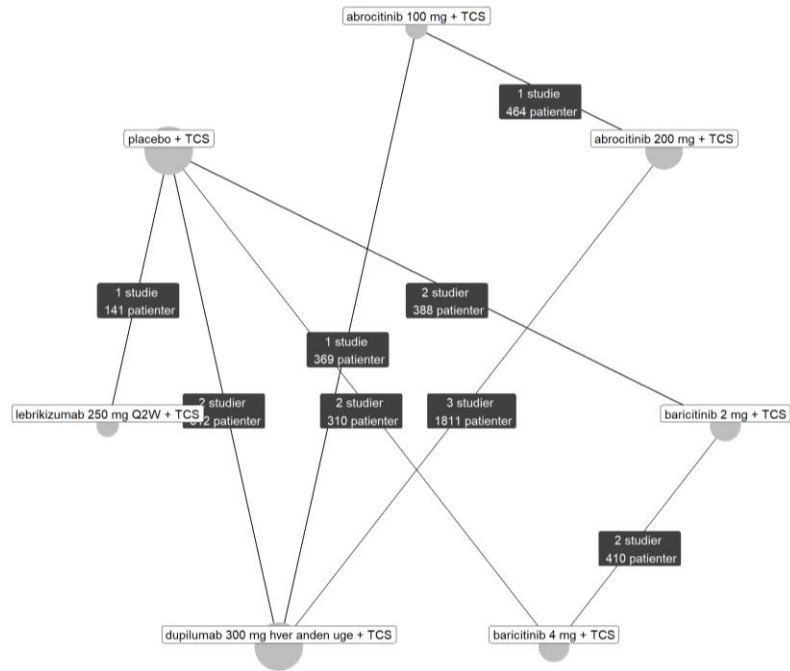
## 7. Bilag 1 - Netværksgrafer



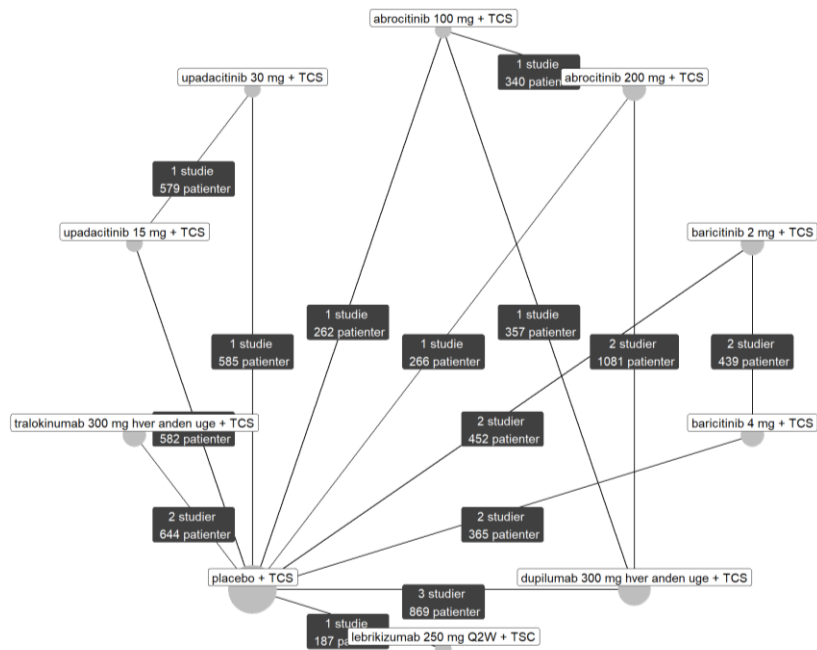
Figur 9. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af EASI75



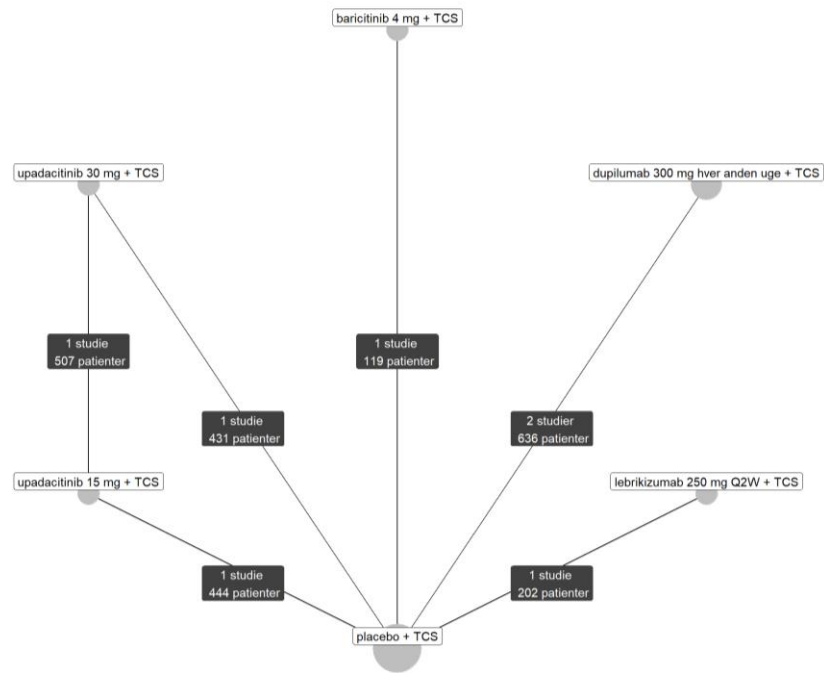
Figur 10. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af EASI (ændring fra baseline)



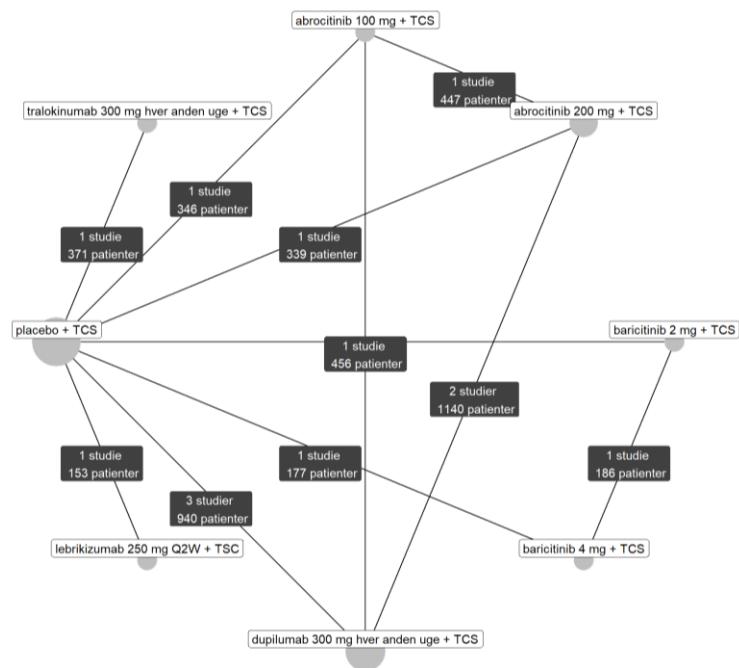
Figur 11. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af POEM (ændring fra baseline)



Figur 12. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af PP-NRS ≥ 4

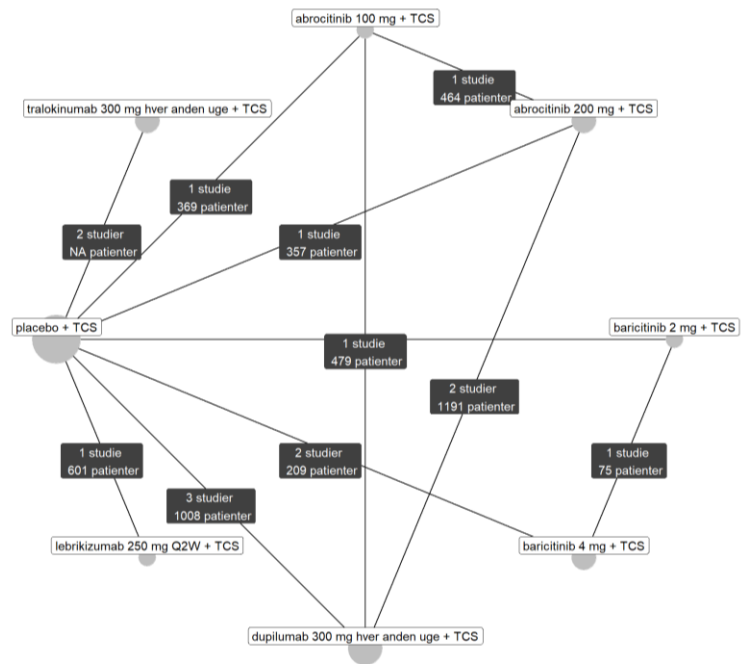


Figur 13. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af PP-NRS (ændring fra baseline)



Figur 14. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af  $\geq 4$  DLQI





Figur 15. Netværk over inkluderede studiearme i analysen af DLQI (ændring fra baseline)



## 9. Bilag 2 – Risiko for bias

Table 9-1. Vurdering af risiko for bias

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Randomly allocated (using an electronic data capture system).</i>
Bias pga. afvigelser fra de intenderede interventioner	Lav	<i>Patients were blinded to treatment during the 16-week period.</i>
Bias pga. manglende data for effektmål	Forbehold	134 ud af 145 (92 %) gennemførte studiet i lebrizumabgruppen og 58 ud af 66 (88 %) gennemførte studiet i placebogruppen, men der var 30 % <i>missing</i> for patientrapport eksemudbredelse og 27 % <i>missing</i> for livskvalitet.
Bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle parter var blindede for gruppetildeling.
Bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ikke noget, der tyder på selektionsbias (Clinicaltrials.gov).
Overordnet risiko for bias	Lav	På trods af frafald vurderes den overordnede risiko for bias at være lav.

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

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