

Medicinrådets anbefaling
vedrørende dupilumab til
behandling af svær atopisk
eksem hos børn fra 6
måneders til 5 år

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 30. juni 2023

Ikrafttrædelsesdato 30. juni 2023

Dokumentnummer 175825

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Dupilumab (Dupixent)

Indikation Behandling af svær atopisk eksem hos børn (6 mdr. til < 6 år), der er kandidater til systemisk behandling

Lægemiddelfirma Sanofi

ATC-kode D11AH05

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 22. december 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 4. april 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 2. juni 2023

Rådets anbefaling 30. juni 2023

Sagsbehandlingstid 12 uger og 3 dage (87 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende atopisk eksem



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler dupilumab til svær atopisk eksem hos børn fra 6 måneder til 5 år, som har utilstrækkelig effekt af lokalbehandling.

Dupilumab i kombination med lokalbehandling har en væsentlig bedre effekt på eksemens udbredelses- og sværhedsgrad samt på kløe end lokalbehandling alene. Der kan også være en bedre effekt på livskvalitet, som dog kan være svær at vurdere hos små børn. Bivirkningerne ved dupilumab er milde.

Dokumentationen for effekt og bivirkninger hos børn under 2 år er dog meget begrænset.

Omkostningerne til dupilumab er på niveau med omkostningerne til behandlingen til aldersgruppen 6-11 år, som tidligere er anbefalet af Medicinerådet.

Derfor vurderer Medicinerådet, at dupilumab også bør være en mulig behandling til børn med svær atopisk eksem i aldersgruppen 6 måneder til 5 år.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet dupilumab til behandling af børn med svær atopisk eksem i alderen 6 mdr. til 5 år.

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

Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk inflammatorisk hudlidelse, som er karakteriseret ved generende udslæt. Svær atopisk eksem viser sig ved udtalt kløe, tør hud, rødme, afskalning, hævelse, udslæt evt. med blærer, fortykkelse og forkradsning af huden. Kløen kan lede til udtalt søvnmangel [1] og reducere børnenes daglige aktivitet [2]. Natlig kløe kan have stor betydning for hele familiens trivsel på grund af manglende søvn. Ligeledes har en del børn med atopisk eksem nedsat livskvalitet [2].

Medicinrådet anslår, at der i Danmark er 30-50 børn under 6 år med svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Medicinrådet anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter pr. år, og at ca. 25 % vil fravælge behandlingen med dupilumab. Nogle børn, specielt dem med mildere eksem, vokser fra deres eksem inden skolealderen.

Dupilumab

Dupilumab (Dupixent) er et biologisk lægemiddel, som hæmmer interleukin (IL)-4 og IL-13-signaler og dermed frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dermed nedsættes hudaffektionen og symptomerne ved atopisk eksem. Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk behandling med det formål at opnå sygdomskontrol og undgå opblussen. 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. Til børn under 12 år anvendes forfyldt injektionssprøjte. Injektionspen er ikke beregnet til børn under 12 år. Hos børn er dosering baseret på kropsvægt:

- 5 til 14 kg: 200 mg dupilumab hver 4. uge
- 15 til 29 kg: 300 mg dupilumab hver 4. uge

Nuværende behandling i Danmark

Børn med svær atopisk eksem, som ikke har tilstrækkeligt effekt af optimeret lokalbehandling, kan vurderes at være kandidater til systemisk behandling. Aktuelt gives overvejende methotrexat eller ciclosporin, men ingen af de systemiske behandlinger er EMA-godkendt til aldersgruppen. Behandling med såvel methotrexat som ciclosporin kræver hyppige kontrolblodprøver og kan give bivirkninger ved langvarigt brug.



Effekt

Medicinrådets vurdering af dupilumab til børn under 6 år er baseret på en sammenligning med placebo i et dobbeltblindet randomiseret studie (LIBERTY AD PRESCHOOL) med 161 børn med moderat til svær atopisk eksem, hvor behandlingerne gives i kombination med lokalbehandling (svagt virkende binyrebarkhormoncreme i form af hydrocortison acetat, som er et gruppe I steroid) i 16 uger. Kun 11 (7 %) af børnene var under 2 år. Sanofi har indsendt fortrolige data for subgruppen af børn, som har svær eksem (i alt 125 børn). Heraf var der blot 9 børn under 2 år, hvoraf 6 var i dupilumabgruppen og 3 i placebogruppen. EMA har publiceret data for samme subgruppe, men opgjort lidt anderledes. Vurderingen af effekt er baseret på denne subgruppe.

Medicinrådet har desuden inddraget resultater fra det randomiserede studie (LIBERTY AD PEDS), som undersøger effekten af dupilumab til børn på 6-11 år med svær atopisk eksem. Lokalbehandlingen i dette studie er middelstærkt til stærkt virkende topikale glukokortikoider (TCS); triamcinolone acetonide 0,1 % creme, flucinolone acetonide 0,025 % creme, eller clobetasone butyrat 0,05 %. Dette svarer til styrkerne af lokalbehandling i dansk klinisk praksis, hvor steroidgruppe I-III (svagt, middelstærkt og stærkt virkende) anvendes.

Resultaterne fra LIBERTY AD PRESCHOOL viser, at knap halvdelen af børnene med svær eksem, som var i behandling med dupilumab, fik reduceret deres eksem udbredelses- og sværhedsgrad med mindst 75 %, vurderet ud fra EASI (*Eczema Area and Severity Index*), mens det var ca. 7 % i placebogruppen. Den gennemsnitlige reduktion af EASI var 55 % med dupilumab og 10 % med placebo. Vurderet ud fra det patientrapporterede effektmål for eksem udbredelses- og sværhedsgrad POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*, her vurderet af børnenes forældre), var der i gennemsnit 10,6 points forbedring i dupilumabgruppen og 2,5 points forbedring i placebogruppen. Der var 42 %, som oplevede en klinisk relevant forbedring af kløe med dupilumab, sammenlignet med 9 % i placebogruppen. Samtidig vurderede forældre til børn i behandling med dupilumab, at børnenes livskvalitet [redacted], mens der [redacted] for børn i placebogruppen.

Resultaterne fra LIBERTY AD PEDS viser tilsvarende forskel mellem dupilumab og placebo for eksem udbredelses- og sværhedsgrad samt kløe. Niveaue for effekt var højere i både dupilumab- og placebogruppen, hvilket formentlig skyldes den mere effektive lokalbehandling sammenlignet med LIBERTY AD PRESCHOOL. For livskvalitet var forskellen mellem dupilumab og placebo ikke klinisk betydende i LIBERTY AD PEDS.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab har god effekt til børn under 6 år, og at effekten er på niveau med effekten for øvrige aldersgrupper.

Sikkerhed

For børn under 6 år er sikkerheden ved brug af dupilumab i kombination med lokalbehandling kun undersøgt i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet. Vurderingen af sikkerhed er baseret på hele studiepopulationen af børn med moderat til svær eksem. Desuden er resultater fra LIBERTY AD PEDS (6-11 år) også inddraget som supplerende datagrundlag.



I LIBERTY AD PRESCHOOL var der samlet set færre børn i dupilumabgruppen, sammenlignet med placebogruppen, som oplevede en behandlingsrelateret uønsket hændelse (64 vs. 74 %), herunder en alvorlig behandlingsrelateret uønsket hændelse (0 vs. 5 %). Meget få patienter ophørte behandlingen på grund af en uønsket hændelse, både i dupilumab- og placebogruppen. LIBERTY AD PEDS havde tilsvarende niveauer for uønskede hændelser.

Børn under 6 år i behandling med dupilumab fik hyppigere vandvorter (5 % vs. 3 %), conjunktivitis (5 % vs. 0), mave-tarm-infektion (4 % vs. 0) og huller i tænderne (5 % vs. 0), sammenlignet med placebogruppen. Conjunktivitis er en velkendt bivirkning ved dupilumab, mens de øvrige bivirkninger ikke er observeret i de øvrige aldersgrupper.

EMA konkluderer i sin vurderingsrapport (EPAR), at sikkerhedsprofilen for denne aldersgruppe er tilsvarende de øvrige aldersgrupper med atopisk eksem, der anvender dupilumab.

Medicinrådet vurderer, at sikkerheden ved dupilumab til børn under 6 år er acceptabel.

Usikkerheder i datagrundlaget

Vurderingen af effekt er baseret på en subgruppe fra et enkelt randomiseret studie, mens vurderingen af sikkerhed er baseret på hele populationen fra samme studie, hvor lokalbehandlingen er svagt virkende binyrebarkhormoncreme, hvilket ikke svarer til dansk klinisk praksis, hvor man ofte anvender middelstærkt virkende creme og nogle gange stærkt virkende i kortere perioder. Vurderingen suppleres med data fra et andet studie med børn fra 6 til 11 år, hvor lokalbehandlingen svarer bedre til dansk klinisk praksis. Populationen er relativt lille, og lokalbehandlingen i studierne er ikke helt så effektiv som i dansk klinisk praksis, hvilket indebærer en usikkerhed ved resultaterne. Der er meget få børn under 2 år i studiet, hvilket øger usikkerheden yderligere for de helt små børn.

Resultaterne er dog på niveau med effekt og sikkerhed observeret i studier med andre aldersgrupper. Medicinrådet vurderer derfor overordnet set, at datagrundlaget er tilstrækkeligt.

Andre forhold af betydning for den samlede vurdering

Medicinrådet lægger vægt på, at dupilumab er den eneste systemiske behandling, som har indikation til børn under 6 år. De nuværende systemiske behandlinger (methotrexat og ciclosporin) kan fortsat være det bedste behandlingsvalg til nogle børn.

Dupilumab administreres ved injektioner, hvilket kan være problematisk hos små børn og kan være årsag til fravalg af behandlingen. Behandling med methotrexat og ciclosporin kræver dog hyppige kontrolblodprøver, da disse behandlinger kan føre til alvorlige bivirkninger. Disse blodprøver kan være vanskelige at gennemføre på grund af behov for stase og selve stikket. Kontrolblodprøver er ikke påkrævet ved behandling med dupilumab.

I denne vurdering er dupilumab sammenlignet med placebo, selv om der i praksis anvendes andre systemiske behandlinger. Der findes imidlertid ikke studier, som



dokumenterer effekten af de traditionelle systemiske behandlinger hos børn. I Medicinrådets vurdering af dupilumab til børn fra 6-11 år blev studier vedr. methotrexat, ciclosporin og azathioprin inddraget, men data herfra kunne ikke anvendes til sammenligning på grund af for store forskelle mellem studierne. Dog blev det vurderet, at nogle data kunne indikere en bedre effekt af dupilumab end de øvrige systemiske behandlinger.

Dupilumab har vist sig ikke at være effektiv til svær ansigtseksem (*head and neck dermatitis*) hos voksne (Vittrup et al., 2023). Da denne form for eksem ikke forekommer hos små børn, vil det ikke være en begrænsning i anvendelsen af dupilumab til børn under 6 år.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsanalyse, der estimerer forskellen i omkostninger mellem dupilumab + TCS sammenlignet med TCS alene.

Da dupilumab allerede er anbefalet til børn over 6 år, og effekt og sikkerhed er lignende i den aktuelle aldersgruppe, er der ikke udført en cost-utility analyse.

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 + TCS og TCS alene er ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med usikkerhed i forhold til den gennemsnitlige behandlingslængde, da det varierer mellem patienterne, hvor længe de behandles. Samtidig vil der også være tilfælde, hvor dupilumabbehandlingen reduceres i form af sjældnere administrationer ved god effekt af den oprindelige dosis. Dette er dog ikke en del af den sundhedsøkonomiske analyse, da der ikke er data til at understøtte det.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Dupilumab+TCS	TCS	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED] DKK	[REDACTED] DKK	[REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: 75.255 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne for en anbefaling i dupilumab vil være ca. [REDACTED] DKK i 5. år efter en anbefaling. Budgetkonsekvenserne forventes at forblive på dette niveau og være stabile fra tredje år efter en anbefaling.

Den største usikkerhed forbundet med budgetkonsekvenserne er den forventede behandlingslængde for patienterne. Hvis patienterne bliver behandlet længere end antaget i Medicinrådets analyse, vil omkostningerne vokse.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Atopisk eksem	10
1.3	Dupilumab.....	11
1.4	Nuværende behandling	13
1.4.1	Lokalbehandling	13
1.4.2	Systemisk behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier	14
2.2.1	LIBERTY AD PRESCHOOL	15
2.2.2	LIBERTY AD PEDS.....	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	Intervention	19
2.3.3	Komparator	19
2.3.4	Effektmål	20
2.4	Sammenligning af effekt	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.4.2	Oversigt over effektestimater	22
2.4.3	Eksem udbredelses- og sværhedsgrad.....	24
2.4.4	Kløe	24
2.4.5	Livskvalitet	25
2.5	Sammenligning af sikkerhed	25
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	28
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	29
3.1	Analyseperspektiv	30
3.2	Model.....	30
3.3	Omkostninger	30
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	30
3.3.2	Hospitalsomkostninger	31
3.3.3	Bivirkningsomkostninger	33
3.3.4	Patientomkostninger	34
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	34
3.5	Resultater.....	35
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	35
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	36



4.	Budgetkonsekvenser	36
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	36
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	37
5.	Diskussion.....	37
6.	Referencer	39
7.	Sammensætning af fagudvalg	42
8.	Versionslog	43
9.	Bilag.....	44

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.

Se fagudvalgets sammensætning på side 42.



Begreber og forkortelser

AIP	Apotekernes Indkøbspris
BSA:	<i>Body Surface Area</i>
CI:	Konfidensinterval
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
CDLQI:	<i>Childrens Dermatology Life Quality Index</i>
IDLQI:	<i>Infants Dermatology Life Quality Index</i>
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
IGA:	<i>Investigators Global Assessment</i>
IgE:	<i>Immunglobulin E</i>
IL-4/13:	Interleukin-4 og/eller Interleukin-13 (cytokiner involveret i det inflammatoriske respons)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
NRS:	<i>Numeric rating scale</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes Indkøbspris
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer (lokalbehandling)
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider, lokalbehandling)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet dupilumab til behandling af børn med svær atopisk eksem i alderen 6 mdr. til 5 år, som er kandidater til systemisk behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. marts 2023.

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 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe samt perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling [4]. Svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt kløe, tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskoriationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Huden er ofte hævet med udslæt og revner. Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [5].

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [1] og reducere børnenes daglige aktivitet [2]. Natlig kløe kan have stor betydning for hele familiens trivsel på grund af manglende søvn. En del børn med atopisk eksem har generelt nedsat livskvalitet [2].

Medicinrådet anerkender to definitioner af udbredelses- og sværhedsgrad af atopisk eksem:

- 1. Vurdering foretaget af læge i samarbejde med patienten/forælder** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), hvor udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen vurderes. EASI kan vurderes objektivt, mens SCORAD tillige indeholder en mere subjektiv vurdering vedrørende kløe og deraf følgende søvnmangel. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kropsdel. Sværhedsgraden er ifølge EASI opdelt i ingen eksem (0), næsten ingen eksem (0,1-1), mild (1,1-7), moderat (7,1-21), svær (21,1-50) og rigtig svær (50,1-72) [6] og ifølge SCORAD i mild (< 25), moderat (25-50) og svær (> 50).
- 2. Vurdering foretaget af forælder** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). POEM omhandler den oplevede sværhedsgrad af eksem



[7], mens CDLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens helbredsrelaterede livskvalitet [8,9]. Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. En lav score på disse to måleværktøjer er udtryk for mindre sværhedsgrad. Dette er især vigtigt hos patienter, hvor eksemet har en mindre udbredelse, men med svær grad af hudaffektion lokaliseret til mindre områder af huden. Dette kaldes svær lokaliseret eksem, selvom der ikke nødvendigvis er tale om svær eksem defineret ved EASI eller SCORAD.

Patofysiologien af atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor det inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [10]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af den inflammatoriske respons [11]. Hos børn forekommer atopisk eksem ofte sammen med andre atopiske sygdomme som astma og høfeber [12].

Hos langt de fleste børn debuterer atopisk eksem før 5-årsalderen, men en del af børnene vil vokse fra deres eksem i løbet af skolealderen [13]. Ca. 15 % af alle børn i Danmark, som fylder 6 år, har gennem det seneste år haft atopisk eksem (alle sværhedsgrader). Højest 3 % af disse har svær eksem, heraf vil nogle have gavn af lokalbehandling og/eller nuværende systemiske behandlinger [14]. Medicinrådet anslår, at der i Danmark er 30-50 børn under 6 år med svær atopisk eksem, som er kandidater til systemisk behandling. Medicinrådet anslår, at der samlet vil være 10-20 nye patienter pr. år, og at ca. 25 % vil fravælge behandlingen med dupilumab. Nogle børn, specielt dem med mildere eksem, vokser fra deres eksem inden skolealderen.

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 (indeværende vurdering gælder denne indikation)
- 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 prurigo nodularis (forventet behandlet af Medicinrådet i efteråret 2023)
- patienter over 12 år med eosinofil eosphagitis (ikke behandlet af Medicinrådet).



Medicinrådet har tidligere vurderet, at brug af dupilumab til atopisk eksem skal afgrænses til patienter, der har haft utilstrækkelig effekt af én af de traditionelle systemiske behandlinger, eller som ikke tåler disse, i overensstemmelse med dansk praksis. Afgrænsningen var blandt andet baseret på et forsigtighedshensyn, da dupilumab på det tidspunkt var et nyt lægemiddel, og der derfor ikke var klinisk erfaring med bivirkningerne. Til patienter med svær eksem i aldersgruppen 6-11 år har Medicinrådet opfordret til, at en af de traditionelle systemiske behandlinger afprøves først. Medicinrådet vurderer, at afgrænsningen af populationen ikke bør gælde for børn under 6 år, hvor valget af systemisk behandling ved utilstrækkelig effekt af lokalbehandling bør ske på baggrund af en lægelig helhedsvurdering efter samtale med barnets forældre. Årsagerne er:

- indikationen for børn under 6 år er afgrænset til svær eksem, hvor det for patienter over 11 år er moderat-svær eksem.
- der er nu god erfaring med brug af dupilumab, som har mildere bivirkninger end de traditionelle systemiske behandlinger.
- komplians med lokalbehandling er generelt høj for aldersgruppen, da forældre generelt gør sig umage med at forebygge og reducere eksem hos deres børn. Ligeledes er det fagudvalgets erfaring, at forældre gerne vil undgå systemisk behandling, hvilket er med til at fremme komplians.
- ciclosporin kan maksimalt gives i 2 år i alt og gives sjældent længere end et år til børn pga. risiko for nyrepåvirkning.
- for methotrexat og ciclosporin er det nødvendigt med hyppige kontrolblodprøver (hver 14. dag de første 2 måneder, derefter hver måned), hvilket kan være svært med de små børn. Der er også stik i forbindelse med injektioner af dupilumab, men dette er hver 4. uge og uden behov for stase, som også kan være problematisk for de små børn.

Dupilumab er et biologisk lægemiddel, som hæmmer interleukin (IL)-4 og IL-13-signalering ved at binde specifikt til IL-4R α subunit. Dette hæmmer cytokininducerede responser fra IL-4 og IL-13, inklusive frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner, kemokiner og IgE. Dupilumab nedsætter herved hudaffektionen og symptomerne ved atopisk eksem. Dupilumab kan anvendes med eller uden lokalbehandling, men i Danmark er det klinisk praksis at anvende lokalbehandling samtidig med systemisk behandling. Anvendelsen af lokalbehandling kan reduceres, efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind.

Dupilumab er beregnet til længerevarende systemisk terapi med det formål at opnå sygdomskontrol og undgå opblussen. Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller abdomen med undtagelse af de 5 cm rundt om navlen, eller i overarmen hvis en anden administrerer lægemidlet. Til børn under 12 år anvendes forfyldt injektionssprøjte. Injektionspen anbefales kun til patienter fra 12 år og ældre. Hos børn er dosering baseret på kropsvægt:

- 5 til 14 kg: 200 mg dupilumab hver 4. uge
- 15 til 29 kg: 300 mg dupilumab hver 4. uge



1.4 Nuværende behandling

Den nonfarmakologiske behandling af atopisk eksem består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder udtørring af huden, irriterende, infektioner og eventuelt komplicerende allergier. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader i tillæg til den øvrige behandling af atopisk eksem, da den hydrerer huden, forhindrer mikrofissurer, hudklø og nedsætter behovet for lokalbehandling [5].

Den farmakologiske behandling af atopisk eksem sigter mod at forebygge episoder med opblussen (flares) samt, når sådanne episoder opstår, at afkorte perioden, indtil sygdommen igen er stabiliseret [4]. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele [5].

1.4.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, binyrebarkhormoncreme) førstevalg til behandling af moderat til svær atopisk eksem. TCS findes i forskellige styrker (gruppe I: svagt virkende; II: middelstærkt virkende; III: stærkt virkende; IV: meget stærkt virkende). Oftest anvendes gruppe I steroid til spædbørn, og i udvalgte tilfælde med svær eksem anvendes kur med gruppe II til kroppen. Til børn over 2 år anvendes typisk gruppe I-II steroid, men gruppe III kan anvendes til svær eksem på kroppen i en kortere kur. Gruppe IV anvendes ikke til små børn. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige anvendelse af TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter kan eventuelt vælges vedligeholdelsesbehandling med TCS 2 gange om ugen. Hvis behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvis behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkninger, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [15]. Sidstnævnte benyttes også til sarte hudområder samt som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige brug af TCI som forebyggende behandling i længere tid. 'Optimeret lokalbehandling' er konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og TCS eller TCI.

1.4.2 Systemisk behandling

Det er en forudsætning for opstart af systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med opstart af den systemiske terapi. Hos mange patienter kan lokalbehandlingen reduceres, efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind. Såfremt lokalbehandlingen har utilstrækkelig effekt, kan systemiske behandlinger benyttes.

De traditionelle systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af svær atopisk eksem hos børn, er overvejende methotrexat og ciclosporin, sjældnere azathioprin og mycophenolatmofetil. Ciclosporin er godkendt til behandling af patienter ≥ 16 år med svær atopisk eksem [16] og kan, jf. DDS-guideline, anvendes til svær akut og kronisk atopisk eksem hos børn og voksne [5]. De øvrige lægemidler har i en længere årrække været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som standardbehandling til



patienter (både børn og voksne), der har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling.

Methotrexat vil som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan ciclosporin være det bedste behandlingsalternativ. Disse lægemidler kræver kontrolblodprøver hver 14. dag de første to måneder, derefter hver måned. Det kan være svært for børn at samarbejde ved de hyppige blodprøver, både på grund af stase og selve stikket, hvilket kan have betydning for behandlingsvalget. Grundet risiko for bivirkninger ved længerevarende brug kan orale glukokortikoider kun benyttes i kort tid (mindre end 1 måned), og ciclosporin kun i samlet set 2 år i hele patientens levetid [17]. Hos små børn vil man sjældent give ciclosporin i mere end et år på grund af risikoen for nyrepåvirkning.

Hvorvidt effekten af dupilumab er tilstrækkelig, vurderes efter 16-ugers behandling ud fra EASI, CDLQI og POEM samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med barnet og dets forældre. Effekten måles herefter i klinikken hver 3. måned ved kontrol. Forældrene opfordres til at kontakte behandlende læge, hvis der opstår bivirkninger.

Dupilumab bør seponeres ved manglende effekt og ved langvarigt fravær af kliniske symptomer på atopisk eksem [5]. I praksis forsøges øgning af intervallerne mellem administrationer. Hos voksne vurderes, om behandlingen bør fortsætte efter 12 måneders fravær af symptomer [5]. Medicinrådet vurderer, at det kunne være tidligere hos børn, da nogle børn vil vokse fra sygdommen. Ved seponering og efterfølgende opblussen af symptomer, kan systemisk behandling genoptages med samme eller andet præparat.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et studie (LIBERTY AD PRESCHOOL), hvor dupilumab i kombination med lokalbehandling sammenlignes med placebo i kombination med lokalbehandling til børn med svær atopisk eksem i alderen 6 mdr. til 5 år. Ansøger har derfor ikke gennemført en systematisk litteratursøgning, jf. Medicinrådets metodevejledning.

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har suppleret datagrundlaget med LIBERTY AD PEDS-studiet, som blev anvendt i [Medicinrådets anbefaling vedr. dupilumab til svær atopisk eksem hos børn \(6-11 år\)](#).



2.2.1 LIBERTY AD PRESCHOOL

LIBERTY AD PRESCHOOL er et randomiseret dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase 3-studie, hvor dupilumab i kombination med lokalbehandling (hydrocortison acetat 1 %) sammenlignes med placebo i kombination med lokalbehandling. Behandlingsvarigheden er 16 uger med en opfølgningstid på yderligere 12 uger.

Patientpopulationen var børn fra 6 måneder til 5 år med moderat til svær atopisk eksem og utilstrækkelig effekt af lokalbehandling (TCS). Blandt inklusionskriterierne var: kløe svarende til gennemsnitlig ugentlig score på mindst 4 på en skala fra 0 til 10, *Investigators Global Assessment* (IGA)-score på mindst 3, EASI-score på mindst 16 og involveret kropsareal (*Body Surface Area*, BSA) på mindst 10 %.

I screeningsperioden på op til 56 dage skulle eventuel systemisk behandling udfases. De inkluderede børn skulle i to uger forud for baseline have standardiseret lokalbehandling bestående af mindst 11 påføringer af fugtighedscreme i de 7 dage forud for baseline og mindst 11 daglige påføringer af gruppe I TCS (hydrocortison acetat 1 % creme) i de to uger forud for baseline.

2.2.2 LIBERTY AD PEDS

LIBERTY AD PEDS er et randomiseret dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase 3-studie, hvor dupilumab i kombination med lokalbehandling (triamcinolone acetonide 0,1 % cream, fluocinolone acetonide 0,025 % cream eller clobetasone butyrat 0,05 %) sammenlignes med placebo i kombination med lokalbehandling. Behandlingsvarigheden er 16 uger med en opfølgningstid på yderligere 12 uger.

Patientpopulationen var børn fra 6 til 11 år med svær atopisk eksem og utilstrækkelig effekt af lokalbehandling (TCS). Blandt inklusionskriterierne var: kløe svarende til gennemsnitlig ugentlig score på mindst 4 på en skala fra 0 til 10, IGA-score på mindst 4, EASI-score på mindst 21 og BSA på mindst 15 %.

I screeningsperioden på op til 9 uger skulle eventuel systemisk behandling udfases. De inkluderede børn skulle i to uger forud for baseline have standardiseret lokalbehandling bestående af mindst 11 påføringer af fugtighedscreme i de 7 dage forud for baseline og mindst 11 daglige påføringer af gruppe I TCS (hydrocortison acetat 1 % creme) i de to uger forud for baseline.

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
LIBERTY AD PRESCHOOL [NCT03346434]	Børn fra 6 mdr. til 5 år med moderat til svær atopisk eksem og utilstrækkelig effekt af lokalbehandling.	Dupilumab + TCS (svagt virkende steroidcreme, hydrocortison acetate 1 %)	Placebo + TCS (svagt virkende steroidcreme, hydrocortison acetate 1 %)	Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (EASI, SCORAD) Patientrapporteret eksem udbredelses-



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
	Der anvendes data for subgruppen af børn med svær atopisk eksem (IGA = 4): 63/83 børn i interventionsgruppen og 62/79 børn i placebogruppen			og sværhedsgrad (POEM) Livskvalitet (CDLQI og IDLQI) Kløe (NRS)
LIBERTY AD PEDS [NCT03345914]	Børn fra 6-11 år med svær atopisk eksem og utilstrækkelig effekt af lokalbehandling	Dupilumab + TCS (middelstærkt til stærkt virkende steroidcreme)	Placebo + TCS (svagt virkende steroidcreme, hydrocortisone acetate 1 %)	Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (EASI) Patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad (POEM) Livskvalitet (CDLQI og IDLQI) Kløe (NRS)

cfb, change from baseline (ændring sammenlignet med baseline)

2.3 Population, intervention, komparator og effekt mål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	Børn fra 6 mdr. til 5 år med svær atopisk eksem og utilstrækkelig effekt af lokalbehandling (LIBERTY AD PRESCHOOL) Børn fra 6-11 år med svær atopisk eksem og utilstrækkelig effekt af lokalbehandling (LIBERTY AD PEDS)	Populationen i ansøgningen svarer til dansk klinisk praksis. Der er suppleret med data for børn med svær eksem i alderen 6-11 år for at understøtte datagrundlaget.
Intervention	s.c. dupilumab 200 mg til børn på 5-14 kg og 300 mg til børn på 15-29 kg + TCS	Anvendelse af dupilumab svarer til forventet anvendelse i dansk klinisk praksis. For patienter med god effekt vil man forsøge dosisreduktion ved øgning af intervallerne mellem administrationerne. Lokalbehandlingen i studiet med børn under 6 år er en svagt virkende binyrebarkhormoncreme (gruppe I), mens den i studiet med børn fra 6-11 år er middelstærkt virkende (gruppe II). I dansk klinisk praksis vil man give en middelstærkt til stærkt virkende creme (gruppe II-III).



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Komparator	Placebo + TCS	<p>Placebo er en relevant komparator, da børn under 6 år ofte kun får lokalbehandling i dansk klinisk praksis.</p> <p>Lokalbehandlingen i studiet med børn under 6 år er en svagt virkende binyrebarkhormoncreme (gruppe I), mens den i studiet med børn fra 6-11 år er middelstærkt virkende (gruppe II).</p> <p>I dansk klinisk praksis vil man give en middelstærkt til stærkt virkende creme (gruppe II-III).</p>
Effekt mål	<p>Eksem udbredelses- og sværhedsgrad (EASI 75, EASI cfb, SCORAD 50)</p> <p>Patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad (POEM ≥ 3)</p> <p>Livskvalitet (CDLQI og IDLQI)</p> <p>Kløe (NRS ≥ 3)</p>	<p>Effektmålene er i overensstemmelse med, hvad der anvendes i dansk klinisk praksis samt tidligere vurderinger af lægemidler til atopisk eksem foretaget af Medicinrådet.</p> <p>Den ansøgende virksomhed har indsendt fortrolige data for subgruppen af børn med svær eksem. Derfor er der i denne rapport præsenteret data fra andre kilder; for subgruppen af børn under 6 år med svær eksem, offentliggjort af EMA, og for børn 6-11 år med svær eksem fra et andet studie end indsendt af ansøger.</p>
Sikkerhed	Opgørelse og sammenlignende analyser af bivirkninger for subgruppen af børn med svær eksem	Medicinrådet beskriver bivirkninger kvalitativt for hele populationen i LIBERTY AD PRESCHOOL (moderat til svær eksem) samt LIBERTY AD PEDS (svær eksem) med udgangspunkt i observerede data samt EMAs vurderingsrapport (EPAR).

2.3.1 Population

Population i det kliniske studie LIBERTY AD PRESCHOOL er børn fra 6 mdr. til 5 år med moderat til svær atopisk eksem og utilstrækkelig effekt af lokalbehandling. I analyserne, som ligger til grund for vurderingen, anvendes data for subgruppen af børn med svær atopisk eksem (IGA = 4), hvilket svarer til EMA-indikationen og dermed den gruppe børn, som vil kunne få dupilumab i dansk klinisk praksis.

Tabel 2-3 viser baselinekarakteristika før subgruppen af børn med svær atopisk eksem. Yderligere baselinekarakteristika for hele studiepopulationen (moderat til svær atopisk eksem) fremgår af bilag 1.



Tabel 2-3. Baselinekarakteristika for subgruppen af patienter inkluderet i LIBERTY AD PRESCHOOL, som har svær atopisk eksem (IGA = 4) [data on file, Sanofi]

	Dupilumab + TCS (n = 63)	Placebo + TCS (n = 62)
Alder (år)		
Gennemsnit (SD)	3,9 (1,30)	3,9 (1,20)
Median	4,2	4,0
Aldersgruppe, n (%)		
6 måneder til 1 år	6 (9,5 %)	3 (4,8 %)
2 til 5 år	57 (90,5 %)	59 (95,2 %)
Køn, n (%)		
Dreng	37 (58,7 %)	42 (67,7 %)
Pige	26 (41,3 %)	20 (32,3 %)
Race, n (%)		
Lys hud (white)	43 (68,3 %)	38 (61,3 %)
Mørk hud (black) eller afroamerikansk	12 (19,0 %)	15 (24,2 %)
Andre	8 (12,7 %)	9 (14,5 %)
Vægtgruppe, n (%)		
5 til 14 kg	18 (28,6 %)	18 (29,0 %)
15 til 29 kg	45 (71,4 %)	44 (71,0 %)
BMI-gruppe, n (%)		
Ikke-overvægtig (≤ 25)	45 (71,4 %)	50 (80,6 %)
Overvægtig (> 25)	18 (28,6 %)	11 (17,7 %)
Mangler data	0	1 (1,6 %)
Region, n (%)		
Nordamerika	40 (63,5 %)	40 (64,5 %)
Europa (Tyskland, Polen, Storbritannien)	23 (36,5 %)	22 (35,5 %)



Medicinrådets vurdering af population

Aldersmæssigt svarer populationen til de børn, som vil blive tilbudt behandling med dupilumab i dansk klinisk praksis. Der indgår kun 6 børn under 2 år i dupilumabgruppen, men denne aldersgruppe vil også kun sjældent blive tilbudt systemisk behandling i dansk klinisk praksis.

Andelen af overvægtige børn er formentlig højere i studiet end blandt børn i Danmark, også blandt børn med svær atopisk eksem. Dette vurderes imidlertid ikke at have betydning for resultaternes overførbarehed til danske forhold.

Der er færre med lys hud i studiepopulationen sammenlignet med dansk praksis og flere med mørk hud. Hudfarven kan have betydning ved vurderingen af eksemet, hvis lægen ikke har erfaring med den specifikke hudfarve. Behandlingsresponsen afviger dog ikke afhængigt af hudfarve, og det anses ikke for at have betydning for overførbareheden af resultaterne.

De øvrige baselinekarakteristika er i overensstemmelse med de børn, som vil være kandidater til dupilumab i dansk klinisk praksis.

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. I praksis forsøges dosisreduktion ved øgning af intervallerne mellem administration for patienter med god effekt.

Lokalbehandlingen i studiet er en svagt virkende binyrebarkhormoncreme (gruppe I). I dansk klinisk praksis vil man give en middelstærkt til stærkt virkende creme (gruppe II-III).

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis, ligeledes at det gives i kombination med lokalbehandling. Dog er lokalbehandlingen, som gives i både dupilumab- og placebogruppen, ikke tilsvarende dansk klinisk praksis. Derfor er datagrundlaget suppleret med LIBERTY AD PEDS-studiet, hvor lokalbehandlingen svarer til dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Komparator i det kliniske studie og i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er placebo i kombination med lokalbehandling (beskrevet under 2.3.2 Intervention).

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis er de hyppigst anvendte systemiske behandlinger methotrexat og ciclosporin. Ingen af de systemiske behandlinger er EMA-godkendt til børn, hvor man som regel vil være tilbageholdende med systemiske behandlinger. Ligeledes vil forældre til børnene ofte foretrække lokalbehandling. Medicinrådet accepterer placebo i



kombination med lokalbehandling som komparator, da det reelt også er et behandlingsalternativ til dupilumab.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for eksem udbredelses- og sværhedsgrad (EASI 75, EASI cfb, SCORAD 50), patientrapporteret eksem udbredelses- og sværhedsgrad (POEM ≥ 3), livskvalitet (CDLQI og IDLQI) og kløe (NRS ≥ 3).

Eczema Area and Severity Index (EASI)

EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradsninger og lichenisering. EASI anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive tegn på atopisk eksem [12,13]. Den mindste klinisk relevante forskel er 6,6 point [18]. EASI75 er andelen af patienter, der har en 75 % forbedring fra baseline. Medicinrådet har tidligere anset en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne for at være mindste klinisk relevante forskel for EASI75.

SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

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

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)

POEM er et spørgeskema, der belyser, hvilken betydning symptomerne ved atopisk eksem har for patienterne. POEM indeholder syv spørgsmål, som besvares ud fra, hvor mange dage i løbet af den seneste uge der har været gener som følge af eksemet. Aspekter af dette kan tolkes som livskvalitet, specifikt opgjort i forhold til atopisk eksem. POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de øvrige scoringssystemer (særligt til patienter med svær lokaliseret eksem), da det giver en omfattende vurdering af symptomer ud fra patientens perspektiv [19]. Den maksimale score er 28, hvor højere score indikerer værre gener. Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er 3 [18] i gennemsnitlig ændring fra baseline. En negativ ændring fra baseline angiver en forbedring.



Numerical Rating Scale (NRS)

NRS anvendes til patientrapporteret maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [20]. Skalaen går fra 0-10, hvor en høj score indikerer mere kløe. NRS-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline. Mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen vurderet at være 2-3 point [21]. Medicinrådet har tidligere vurderet, at mindste klinisk relevante forskel er 3 point i gennemsnitlig ændring fra baseline.

Dermatology Life Quality Index

Livskvalitet er opgjort med spørgeskemaet Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) [22] og Infant's Dermatology Life Quality Index (IDLQI). Begge er baserede på Dermatology Life Quality Index (DLQI), men tilpasset børn. DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [23]. 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 [24,25] i gennemsnitlig ændring fra baseline. Der er i litteraturen ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for CDLQI til dermatologiske sygdomme, men for børn med atopisk eksem er det foreslået at anvende 6-8 point [26]. Medicinrådet har tidligere vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel for aldersgruppen 6-11 år bør være 6 point. Dette gælder også for børn under 6 år.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at de indsendte data udgør et tilstrækkeligt datagrundlag, men da data er fortrolige, suppleres med data fra EMAs EPAR.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført sammenligninger mellem dupilumab + TCS og placebo + TCS. Data er fra en subgruppe i et dobbeltblindet randomiseret studie med i alt 162 patienter, hvor behandlingerne gives i kombination med lokalbehandling (hydrocortisone acetate 1% cream) i 16 uger. Subgruppen udgør 125 patienter.

For dikotome effektmål er den procentvise andel pr. gruppe præsenteret og den relative risiko beregnet inkl. 95 % konfidensinterval. Forskellen i andele blev beregnet som dupilumab minus placebo, og konfidensintervaller blev beregnet ved brug af normal approximation. I subgruppen af patienter med svær atopisk eksem (IGA = 4) blev p-værdier udledt ved Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, stratificeret ved region (Nordamerika vs. Europa) og vægtgruppe (5 til 14 kg vs. 15 til 29 kg).



For kontinuerte effektmål er den gennemsnitlige ændring fra baseline præsenteret pr. gruppe, og forskellen på disse ændringer er beregnet inkl. 95 % konfidensinterval. Beregningerne er baseret på *Least Squares Means* procentvise ændring ved brug af en ANCOVA-model med baselineværdier som kovariat og behandling, randomiseringsstrata (region; Nordamerika vs. Europa) og vægtgruppe (5 til 14 kg vs. 15 til 29 kg) som *fixed effects*.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at ansøgers analysemetode er passende.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Ansøgende virksomhed har indsendt fortrolige data og analyser for subgruppen af børn med svær atopisk eksem. Tabel over disse fremgår af bilag 2.

I EMAs vurderingsrapport er også præsenteret data for subgruppen af børn (6 mdr. til 5 år) med svær atopisk eksem for delvist samme effektmål og opgørelser som indsendt af ansøgende virksomhed.

Af Tabel 2-4 fremgår data fra LIBERTY AD PRESCHOOL (> 6 år) for relevante effektmål som præsenteret af EMA, for hele studiepopulationen og for subgruppen af børn med svær atopisk eksem. Desuden fremgår data fra LIBERTY AD PEDS (6-11 år) for børn med svær eksem.



Tabel 2-4. Effektestimater efter 16 ugers behandling. Data er fra LIBERTY AD PRESCHOOL (børn fra 6 mdr. til 5 år; hele populationen med moderat til svær eksem hhv. subgruppen af patienter med svær atopisk eksem) og fra LIBERTY AD PEDS (børn fra 6-11 år med svær atopisk eksem)

	LIBERTY AD PRESCHOOL (lokalbehandling = svagt virkende TCS) 6 mdr. til 5 år		LIBERTY AD PEDS (lokalbehandling = middelstærkt virkende TCS) 6-11 år			
	Moderat-svær atopisk eksem		Svær atopisk eksem		Svær atopisk eksem	
	Dupilumab + svagt TCS (N = 83)	Placebo + TCS (N = 79)	Dupilumab + TCS (N = 63)	Placebo + TCS (N = 62)	Dupilumab + TCS (N= 122)	Placebo + TCS (N = 123)
EASI 75, %*	53	11	46	7	70	27
EASI cfb, % (SE)	-70 (4,85)	-20 (5,13)	-55 (5,01)	-10 (5,16)	-82 (2,4)	-49 (2,5)
NRS for kløe cfb, % (SE) Værste/gennemsnit pr. uge	-49 (5,03)^	-2 (5,22)^	-42 (5,35)^	0,5 (5,40)^	-55 (2,9)~	-26 (2,9) ~
NRS for værste kløe, ≥ 4-point forbedring, %*	48	9	42	9	51	12
POEM, cfb (SE)*	-12,9 (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 (0,93)	-2,5 (0,95)	-13,6 (0,7)	-5,3 (0,7)
CDLQI/IDLQI			< 4 år: 9,14-5 år: 9,1	< 4 år: 0,6 4-5 år: 2,6	10,6	6,4

*Patienter, som fik rescue behandling (henholdsvis 62 % og 19 % i placebo- og dupilumabarmen) eller med manglende data, blev betragtet som ikke-responder.

^Ændring i den værste kløe over en uge, sammenlignet med baseline.

~Ændring i den gennemsnitlige kløe over en uge, sammenlignet med baseline.



2.4.3 Eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Effekt målet *eksem udbredelses- og sværhedsgrad* er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi symptomerne er stærkt generende for børn med svær atopisk eksem. Det kan være svært for børn ikke at klø sig de angrebne steder, hvilket kan give smertefulde forkradsninger. Natlig kløe kan desuden forstyrre nattesøvnen for både barn og forældre.

Medicinrådets vurdering af eksem udbredelses- og sværhedsgrad

Resultaterne viser, at knap halvdelen af børnene med svær eksem, som var i behandling med dupilumab, fik reduceret deres eksem udbredelses- og sværhedsgrad med mindst 75 %, vurderet ud fra EASI (*Eczema Area and Severity Index*), mens det var ca. 7 % i placebogruppen. Den gennemsnitlige reduktion af EASI var 55 % med dupilumab og 10 % med placebo.

Resultaterne fra LIBERTY AD PEDS viser bedre effekt i både dupilumab- og placebogruppen med henholdsvis 70 % og 27 %, der opnåede EASI 75 og en gennemsnitlig forbedring på henholdsvis 82 % og 49 %.

Vurderet ud fra det patientrapporterede effektmål POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*, her vurderet af børnenes forældre), var der i gennemsnit 10,6 points forbedring i dupilumabgruppen og 2,5 points forskel i placebogruppen.

Resultaterne fra LIBERTY AD PEDS viser bedre effekt i både dupilumab- og placebogruppen med henholdsvis 13,6 og 5,3 points forbedring i POEM.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab i kombination med lokalbehandling (svagt virkende) har en væsentlig bedre effekt på eksem udbredelses- og sværhedsgrad end samme lokalbehandling alene. Data fra LIBERTY AD PEDS understøtter, at der er væsentlig effektforskel mellem dupilumab og lokalbehandling alene, også når der er tale om middelstærkt til stærkt virkende binyrebarkhormoncreme, svarende til dansk klinisk praksis.

2.4.4 Kløe

Kløe er typisk det mest generende symptom for patienter med moderat-svær eksem og er derfor et væsentligt effektmål.

Medicinrådets vurdering af kløe

Der var 42 % i behandling med dupilumab, som oplevede forbedring af kløe på mindst 4 ud af 11 point, sammenlignet med 9 % i placebogruppen.

Resultaterne fra LIBERTY AD PEDS viser bedre effekt i både dupilumab- og placebogruppen med henholdsvis 51 % og 12 %, som oplevede forbedring af kløe på mindst 4 point.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab i kombination med lokalbehandling (svagt virkende) har en væsentligt bedre effekt på kløe end samme lokalbehandling alene. Data



fra LIBERTY AD PEDS understøtter, at der er væsentlig effektforskel mellem dupilumab og lokalbehandling alene, også når der er tale om middelstærkt til stærkt virkende binyrebarkhormoncreme, svarende til dansk klinisk praksis.

2.4.5 Livskvalitet

Effekt målet *livskvalitet* er væsentligt, fordi det drejer sig om en potentielt kronisk, og for de svære tilfælde, invaliderende sygdom.

Den ansøgende virksomhed ønsker at data for livskvalitet, indsamlet ved sygdomsspecifikke spørgeskemaer, er fortrolige.

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Resultaterne fra LIBERTY AD PRESCHOOL viser, at der for børn på 4-5 år (69 i alt) var en forbedring på ■■■ point med dupilumab sammenlignet med ■■■ point med placebo. For børn under 4 år (56 i alt) var forbedringen ligeledes på ■■■ med dupilumab og ■■■ for placebo. Den mindste klinisk relevante forskel på 6 point er dermed opnået for alle børnene under 6 år.

Resultaterne fra LIBERTY AD PEDS viser, at der for børn på 6-11 år var en forbedring på 10,6 point med dupilumab sammenlignet med 6,4 point med placebo. Den mindste klinisk relevante forskel på 6 point er dermed ikke opnået.

Medicinrådet vurderer, at dupilumab i kombination med lokalbehandling (svagt virkende) har en bedre effekt på livskvalitet end samme lokalbehandling alene. Data fra LIBERTY AD PEDS understøtter ikke, at der er væsentlig effektforskel mellem dupilumab og lokalbehandling alene, når der er tale om middelstærkt til stærkt virkende binyrebarkhormoncreme, svarende til dansk klinisk praksis.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Bivirkninger er meget væsentlige for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for complians. Der bør være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, idet sygdommen ikke er livstruende, og der kan være behov for langtidsbehandling.

Medicinrådet inddrager EMAs vurderingsrapport samt data fra LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet i vurderingen af sikkerhed. Det er data for børn med både moderat og svær atopisk eksem, da der ikke forventes at være forskel på bivirkningerne afhængigt af eksemets sværhedsgrad. Desuden præsenteres bivirkninger observeret hos børn på 6-11 år i LIBERTY AD PEDS, hvor lokalbehandlingen er i bedre overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Studiet inddrages for at give et bedre grundlag for vurdering af sikkerheden ved brug af dupilumab til børn.



EMAs vurderingsrapport

Generelt er de mest almindelige uønskede hændelser ved dupilumab ($\geq 1/10$) hovedpine, conjunktivitis, øjenlågsbetændelse, kløe i øjnene, oral herpes, ledsmerter, eosinofili samt hudirritation ved injektionsstedet (erytem, ødem, hævelse, kløe, smerte). Øjenrelaterede bivirkninger, som opstår under behandling med dupilumab, vil som regel ikke føre til behandlingsskift, mens ledsmerter i de fleste tilfælde vil medføre behandlingsskift. Sjældne tilfælde af serumsyge, anafylaktisk reaktion og ulcerativ hornhindebetændelse er rapporteret [27].

LIBERTY AD PRESCHOOL

For børn under 6 år er sikkerhed ved brug af dupilumab i kombination med lokalbehandling kun undersøgt i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet. Datagrundlaget er sparsomt, idet der var 83 børn i dupilumabgruppen og 78 i placebogruppen.

For at give et bedre grundlag for vurdering af bivirkningerne hos børn viser Tabel 2-5 de hyppigst observerede bivirkninger for både børn under 6 år og børn fra 6-11 år (fra LIBERTY AD PEDS). I begge studier gives lokalbehandling både i dupilumab- og placebogruppen, men hvor det hos de små børn er mild steroidcreme (gruppe I), er det for aldersgruppen 6-11 år middelstærkt til stærkt virkende, svarende til dansk klinisk praksis. Dermed er forekomsten af de bivirkninger, som er relateret til behandlingseffekt (fx oplussen af eksem, astma) ikke sammenlignelige mellem de to studier.

Der var samlet set færre børn med svær atopisk eksem i dupilumabgruppen, som oplevede en behandlingsrelateret hændelse, sammenlignet med placebogruppen (64 vs. 74 %), og lige mange i de to grupper, som ophørte behandlingen på grund af en uønsket hændelse (1 patient i hver gruppe).

I dupilumabgruppen fik børnene hyppigere vandvorter (5 % vs. 3 %), conjunktivitis (5 % vs. 0), mave-tarm-infektion (4 % vs. 0) og huller i tænderne (5 % vs. 0) sammenlignet med placebogruppen. Conjunktivitis er en velkendt bivirkning ved dupilumab, mens de øvrige bivirkninger ikke er observeret i de øvrige aldersgrupper.

I placebogruppen var der øget forekomst af infektioner generelt (51 % vs. 42 %), herunder øvre luftvejsinfektion og hudinfektioner, sammenlignet med dupilumabgruppen. Der var også flere børn i placebogruppen, som oplevede forværring af eksem (32 % vs. 13 %), nældefeber (5 % vs. 1 %), astma (6 % vs. 4 %), hoste (6 % vs. 0) og feber (9 % vs. 1 %).

EMA konkluderer i sin vurderingsrapport (EPAR), at sikkerhedsprofilen for denne aldersgruppe er tilsvarende de øvrige aldersgrupper med atopisk eksem, som dupilumab anvendes til.



Tabel 2-5. Uønskede hændelser rapporteret gennem 16-ugers behandling med henholdsvis dupilumab og placebo for børn på 6 mdr. til 5 år (LIBERTY AD PRESCHOOL) og fra 6 til 11 år (LIBERTY AD PEDS). Alle børnene fik binyrebarkhormoncreme; børn under 6 år fik svagt virkende creme (gruppe I), og børn fra 6 år fik middelstærkt virkende creme (gruppe II)

MedDRA	LIBERTY AD PRESCHOOL		LIBERTY AD PEDS	
	Dupilumab 300 mg hver 4. uge + TCS (gruppe I) n = 83	Placebo + TCS (gruppe I) n = 78	Dupilumab 300 mg hver 4. uge + TCS (gruppe II) n = 120	Placebo + TCS (gruppe II) n = 120
Patienter med ≥ 1 TEAE, n (%)	53 (64)	58 (74)	78 (65)	88 (73)
Patienter med ≥ 1 TEAE, som medfører behandlingsstop, n (%)	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
Patienter med ≥ 1 alvorlig TEAE, n (%)	0	4 (5) ^a	2 (2) ^b	2 (2) ^c
Patienter med ≥ 1 svær TEAE, n (%)	2 (2)	10 (13)	-	-
Conjunktivitis, n (%)	4 (5)	0	8 (7)	5 (4)
Hudinfektion (minus herpes), n (%)	10 (12)	19 (24)		
Herpesvirus, n (%)	5 (6)	4 (5)	2 (2)	6 (5)
Hudinfektion (inkl. bakteriel, viral og svampeinfektioner), n (%)	-	-	7 (6)	16 (13)
Reaktioner på injektionsstedet, n (%)	2 (2)	2 (3)	12 (10)	7 (6)
Infektioner og parasitinfektioner, n (%)	35 (42)	40 (51)	52 (43)	61 (51)
Forkølelse (nasopharyngitis), n (%)	7 (8)	7 (9)	15 (13)	8 (7)
Infektion i øvre luftveje, n (%)	5 (6)	6 (8)	13 (11)	12 (10)
Virusinfektion i luftveje, n (%)	0	3 (4)	2 (2)	6 (5)
Vandvorter, n (%)	4 (5)	2 (3)	-	-



MedDRA	LIBERTY AD PRESCHOOL		LIBERTY AD PEDS	
	Dupilumab 300 mg hver 4. uge + TCS (gruppe I) n = 83	Placebo + TCS (gruppe I) n = 78	Dupilumab 300 mg hver 4. uge + TCS (gruppe II) n = 120	Placebo + TCS (gruppe II) n = 120
Mave-tarm infektion	3 (4)	0	-	-
Opblussen af eksem, n (%)	11 (13)	25 (32)	8 (7)	17 (14)
Astma, n (%)	3 (4)	5 (6)	2 (2)	12 (10)
Hoste, n (%)	0	5 (6)	3 (3)	9 (8)

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

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at den generelt lavere forekomst af uønskede hændelser med dupilumab (64 %) sammenlignet med placebo (74 %) primært skyldes, at dupilumab også har en effekt på type 2-inflammatoriske lidelser (herunder astma) og hudlidelser. Derfor anser fagudvalget astma og opblussen af eksem som et udtryk for mindre effekt i placebogruppen sammenlignet med dupilumabgruppen. Ligeledes kan hudinfektioner opstå som følge af kløe, og den øgede forekomst hos de børn, som kun fik lokalbehandling, kan skyldes, at de børn var mere generet af deres eksem, end de børn, som blev behandlet med dupilumab. Den væsentligste bivirkning er, ligesom for de øvrige aldersgrupper, conjunktivitis, som skal behandles af en øjenlæge. De observerede tilfælde i studiet var dog alle af mild karakter.

Medicinerådet vurderer, at sikkerheden ved brug af dupilumab til børn under 6 år er acceptabel. Det skal dog understreges, at datagrundlaget for de helt små børn er meget sparsomt, da kun 7 % var under 2 år og den yngste, som fik dupilumab, var 10 måneder. I praksis vil det sjældent være aktuelt at tilbyde systemisk behandling til så små børn. Selv om eksem kan optræde tidligt, vil udredning og diagnosticering tage tid og derefter afprøves lokalbehandling.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget er:

- Lokalbehandlingen i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet har ikke så god effekt som den lokalbehandling, der gives i dansk klinisk praksis. Det kan potentielt underestimere resultaterne for effekt i såvel dupilumab- som placebogruppen.
- Der foreligger kun et klinisk studie, hvor effekten af dupilumab er undersøgt hos børn under 6 år, hvilket indebærer en usikkerhed om pålideligheden af resultaterne.



- Der er stor usikkerhed om konklusionen for børn under 2 år, da meget få børn i den aldersgruppe indgik i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet.
- En del af patienterne fik 'rescue'-behandling i LIBERTY AD PRESCHOOL (16 ud af 82 i dupilumabgruppen og 49 ud af 75 i placebogruppen). Data for disse patienter er imputerede, da de blev anset som ikke-responder. Imputationsmetoden var dog konservativ, hvorfor det ikke forventes at skævvride resultater i væsentlig grad.

Medicinerådet har styrket datagrundlaget for vurdering af effekt og sikkerhed ved at inddrage LIBERTY AD PEDS-studiet, som inkluderer børn fra 6 år til 11 år med svær atopisk eksem, og hvor lokalbehandlingen er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

Effekt og sikkerhed for børn under 6 år er ifølge EMA tilsvarende de øvrige aldersgrupper, hvilket øger tiltroen til resultaterne, selv om der kun foreligger et studie for børn under 6 år.

For børn under 2 år er datagrundlaget meget usikkert. Behandlingsvalget vil altid foregå ved samtale med forældre og behandlende læge ud fra en helhedsvurdering, også i de tilfælde hvor systemisk behandling overvejes til et barn under 2 år.

Medicinerådet vurderer til trods for usikkerhederne, at datagrundlaget kan anvendes til at vurdere effekt og sikkerhed af dupilumab til børn fra 6 måneder til og med 5 år.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient, ved dupilumab + TCS sammenlignet med TCS alene, til behandling af børn fra 6 måneder til 5 år med svær atopisk eksem. Ansøgers analyse er hovedsagligt baseret på LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet og ekspertudsagn.

Ansøger har valgt ikke at indsende en cost-utility analyse (CUA), da de argumenterer, at det er forbundet med stor usikkerhed at estimere livskvalitet i en patientpopulation, der er så ung, og der ikke er tilgængelige EQ-5D-livskvalitetsdata fra LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet. Yderligere argumenterer ansøger, at dupilumab allerede er anbefalet til børn fra 6 år, og at effekt og sikkerhed er lignende i den pågældende aldersgruppe.

Medicinerådet vælger at anvende den indsendte analyse, selv om ansøger har afvejet fra at indsende en CUA, da der er tale om en indikationsudvidelse, hvor lægemidlet allerede er anbefalet til samme type patienter i en anden aldersgruppe. Samtidig vurderes dupilumab at have sammenlignelig effekt i den pågældende population, som ved de 6-12-årige patienter med atopisk eksem, som behandlingen tidligere er blevet anbefalet til.



3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har valgt en tidshorisont på to år i deres analyse, da en konsulteret kliniker mener, at det er den forventede behandlingstidslængde for patienter i den aldersgruppe. Derudover er den gennemsnitlige alder i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet 4 år, og ansøger mener derfor, at patienterne efter to år ikke længere vil falde ind under den pågældende indikation. I overensstemmelse med Medicinrådets metoder er omkostninger og effekter diskonteret med en rate på 3,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet mener, at det er realistisk, at patienter i denne aldersgruppe vil blive behandlet i ca. 24 måneder og anvender derfor denne antagelse i egen hovedanalyse. Det er dog behandlingstidslængden, der er den største usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, og på baggrund af dette udføres en følsomhedsanalyse, der undersøger, hvor meget resultatet ændres, hvis behandlingstidslængden øges.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer omkostningerne ved behandling af én gennemsnitlig patient med dupilumab + TCS sammenlignet med TCS alene.

I modellen vil patienter ophøre med behandlingen, hvis de ikke opnår EASI 50 efter 16-ugers behandling. Dog mener ansøger, at denne definition af partiel respons kan adskille sig fra den, der anvendes i dansk klinisk praksis, hvor både EASI 50 og en reduktion på 4 point i *dermatology life quality index* (DLQI) bruges som definition på partiel respons.

Andelen af patienter, der ophører med dupilumab, er baseret på LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet, hvor 39,7 % af patienterne ophørte behandlingen ved uge 16, da de ikke opnåede EASI 50.

Patienter, der ophører med dupilumab i modellen, vil fortsat modtage behandling med TCS. Det er heller ikke muligt for komparatorgruppen i modellen at ophøre med behandlingen med TCS.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vælger at anvende den indsendte analyse.

3.3 Omkostninger

I omkostningsanalysen vedr. dupilumab er der inkluderet omkostninger til lægemidler, administration, monitorering, behandling af bivirkninger og behandling af flares.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Dupilumab administreres på baggrund af kropsvægt, hvor patienter modtager følgende dosis baseret på deres vægt:



- < 15 kg modtager 200 mg hver 4. uge
- > 15 kg modtager 300 mg hver 4. uge

Andelen af patienter over og under 15 kg har ansøger baseret på LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet. Andelen af patienter, der er under 15 kg, er 28,8 %.

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger for TCS ved at identificere de mest solgte lægemidler (mild, medium og høj potens) gennem det danske register for apotekernes lægemiddelsalg.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Medicinrådet udskifter disse lægemiddelpriser med sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). De anvendte lægemiddelpriser ses i Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Anvendte lægemiddelpriser i Medicinrådets analyse, SAIP (maj 2023)

Navn	Pakningsstørrelse	Styrke	Pris	Kilde
Dupilumab	2 sprøjter	200 mg	■■■■ DKK	Amgros
Dupilumab	2 sprøjter	300 mg	■■■■ DKK	Amgros
Hydrocortison	100 g	10 mg/g	■■■■ DKK	Amgros
Hydrocortison-butyrat	30 g	0,1 %	■■■■ DKK	Amgros
Mometason	100 g	1 mg/g	■■■■ DKK	Amgros

Medicinrådet vurderer, at det er realistisk, at ca. 29 % af patienterne vil veje under 15 kg.

3.3.2 Hospitalsomkostninger

Administration

På baggrund af information fra en adspurgt kliniker forventer ansøger, at de første to administrationer af dupilumab vil ske i et ambulatorium på hospitalet. Efterfølgende forventer de, at størstedelen af patienterne vil selvadministrere lægemidlet hjemme. Ansøge antager, at 5 % af patienterne fast vil få dupilumab administreret på hospitalet. DRG-taksten 09MA99 på 1.618 DKK bruges til at værdisætte ét administrationsbesøg.

Monitorering

I forbindelse med behandling af svær atopisk eksem forventer ansøger, at patienterne løbende vil blive monitoreret på hospitalet. Ansøgers adspurgte kliniker forventer, at patienter i behandling med dupilumab + TCS vil have 1-2 hospitalsbesøg i løbet af de første 16-ugers behandling, udover administrationsbesøg. Dertil antager ansøger også, at patienterne i det første behandlingsår har 3-4 hospitalsbesøg og 3 besøg hver af de efterfølgende år. Ansøgers adspurgte kliniker mener, at 80 % af børnene i behandling med TCS alene vil have et monitoreringsbesøg hver anden måned, mens de resterende 20 % vil have et monitoreringsbesøg hver måned. Dette giver et gennemsnit på 7,2 besøg



hvert år for patienter i behandling med TCS alene. Et ambulant monitoreringsbesøg takseres med DRG-taksten 09MA99 på 1.618 DKK.

Ansøger har konsulteret en kliniker vedr. antal blodprøver og er blevet oplyst om, at der ikke vil være nogle rutinemæssige blodprøver i forbindelse med behandlingerne.

Behandling af flares

Ansøger har i sin analyse inkluderet behandling af flares, som er en tilstand, hvor patienternes eksem forværres. Ifølge ansøgers adspurgte kliniker vil børn, der er i behandling med dupilumab, typisk have 2-3 flares pr. år, hvorfor ansøger antager, at patienterne i gennemsnit har 2,5 flares om året. Den adspurgte kliniker mener, at patienterne i placebogruppen typisk vil have 5-6 flares årligt. Behandling af flares takseres med en DRG-takst på 1.618 DKK, der dækker over et ambulant besøg, da behandlingen antages at foregå ambulant.

Medicinerådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinerådet mener ikke, at det er realistisk, at forældre til børn, der skal behandles med dupilumab, vil være oplært i at administrere behandlingen selv efter at have set dupilumab blive administreret på hospitalet to gange. Ifølge deres erfaring, er det mere realistisk, at forældrene vil være oplært i selv at administrere behandlingen efter fire hospitalsbesøg.

Da der er tale om små børn, kan det være udfordrende at give en injektion, og på den baggrund vurderes det mere realistisk, at ca. 10 % af patienterne vil få behandlingen administreret på hospitalet.

Patienter i behandling vurderes at have ca. fire monitoreringsbesøg årligt efter første behandlingsår, mens de patienter, der behandles med TCS alene, vil have ca. seks monitoreringsbesøg årligt. Ved opstart af behandling med dupilumab vil patienterne få fortaget rutinemæssige blodprøver.

I Tabel 3-2 er de estimerede antal monitoreringsbesøg vist.

Tabel 3-2. Medicinerådets estimerede hospitalsbesøg i forbindelse med monitorering

	Dupilumab + TCS	TCS alene
Første 16 uger	4	2
Første år (inklusive de første 16 uger)	7	6
Efterfølgende år	4	6

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimerede antal flares er overestimeret, hvilket kan skyldes, at der i Danmark anvendes stærkere TCS-behandling, end der blev i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet. Medicinerådet estimerer, at børn i behandling med dupilumab vil have ca. 1-2 flares årligt, mens børnene i behandling med TCS alene vil have ca. dobbelt så mange. Det vil dog ikke være alle tilfælde med flares, der medfører, at patienten har



et ekstra besøg på hospitalet. I Medicinrådets hovedanalyse antages patienterne i behandling med dupilumab gennemsnitligt at have 1,5 hospitalsbesøg årligt i forbindelse med flares, mens patienterne i behandling med TCS alene antages gennemsnitligt at have 2,5 hospitalsbesøg årligt i forbindelse med flares.

3.3.3 Bivirkningsomkostninger

I ansøgers analyse er der inkluderet omkostninger til behandling af uønskede hændelser. En kliniker er blevet konsulteret om, hvilke uønskede hændelser fra LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet som var behandlingskrævende. Forekomsten af uønskede hændelser i studiet er vist i Tabel 3-3.

Tabel 3-3. Forekomsten af uønskede hændelser i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet

	Dupilumab	Placebo
Nasofaryngitis	9,5 %	3,3 %
Øvre luftvejsinfektion	7,9 %	8,2 %
Vandvorter (molluscum contagiosum)	6,3 %	3,3 %
Conjunktivitis	4,8 %	0,0 %
Viral gastroenteritis	4,8 %	0,0 %
Børnesår (impetigo)	3,2 %	8,2 %
Hudinfektion med stafylokokker	0,0 %	4,9 %
Atopisk dermatitis	15,9 %	26,2 %
Nældefeber (urticaria)	1,6 %	4,9 %
Lymfadenopati	4,9 %	8,2 %
Eosinofili	3,2 %	0,0 %
Caries i tænderne	6,3 %	0,0 %
Astma	4,8 %	8,2 %
Hoste	0,0 %	6,6 %
Pyrexia	1,6 %	11,5 %

Omkostninger til behandling af alle de inkluderede uønskede hændelser bliver takseret som et ekstra ambulant besøg til 1.618 DKK.



I modellen antages ingen patienter at ophøre med behandlingen på grund af uønskede hændelser, da der ikke var nogle patienter i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet, der ophørte på grund af uønskede hændelser.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer ikke, at ansøgers antagelser vedr. uønskede hændelser, og hvilke af disse der medfører hospitalsbesøg, er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. I Medicinrådets hovedanalyse, vil conjunktivitis føre til et besøg ved en privatpraktiserende øjenlæge. Der vil ikke blive inkluderet omkostninger til behandling af opblussen af atopisk eksem, da der er inkluderet omkostninger separat for flares i den sundhedsøkonomiske analyse, og derved vil det medføre dobbelttælling også at inkludere omkostninger til behandling i forbindelse med bivirkningsomkostninger. Medicinrådet forventer ikke, at patienter med vandvorter vil blive behandlet på hospitalet.

I Medicinrådets hovedanalyse inkluderes udelukkende bivirkningsomkostninger til conjunktivitis, som vil blive taksert som et besøg ved en privatpraktiserende øjenlæge. Der vil formentlig være nogle andre uønskede hændelser, der kan være behandlingskrævende, men det varierer, hvilke uønskede hændelser der medfører behandling på hospitalet. Derudover er frekvensen af uønskede hændelser i LIBERTY AD PRESCHOOL-studiet formentlig overestimeret, da patienterne havde modtaget mildere TCS-behandling, end de ville have modtaget i dansk klinisk praksis.

3.3.4 Patientomkostninger

I modellen er der inkluderet patientomkostninger i forbindelse med transport til og fra hospitalet samt det tidsforbrug, der er forbundet med behandling på hospitalet. Ansøger anvender en time-omkostning på 181 DKK for både børn og deres omsorgsperson. Der antages en distance på 20 km til hospitalet, og en enhedsomkostning på 3,51 DKK bruges til at taksere hver km, hvilket giver en transportomkostning på 140 DKK pr. hospitalsbesøg. Derudover antages transporttiden i forbindelse med et hospitalsbesøg at være 30 minutter hver vej.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til værdisætning af patienttid og transport, men ændrer frekvensen af besøgene, så de er i overensstemmelse med estimerede antal hospitalsbesøg i forbindelse med administration og monitorering.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse er der som beskrevet i tidligere afsnit foretaget nogle mindre ændringer i form af ændret frekvens af monitoreringsbesøg og flares. De specifikke ændringer er vist i Tabel 3-4.



Tabel 3-4. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Dupilumab monitoreringsbesøg			Se afsnit 3.3.2
Første 16 uger	1,5	4	
Første år	3,5	7	
Efterfølgende år	3,0	4	
TCS-monitoreringsbesøg			Se afsnit 3.3.2
Første 16 uger	1,2	2	
Første år	7,2	6	
Efterfølgende år	7,2	6	
Frekvens af flares			Se afsnit 3.3.2
Dupilumab	2,5	1,5	
TCS	5,5	2,5	
Behandlingskrævende bivirkninger	Conjunktivitis Vandvorter Børnesår	Conjunktivitis	Se afsnit 3.3.3

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

De inkrementelle omkostninger for dupilumab + TCS sammenlignet med TCS alene er ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Den største usikkerhed i forhold til analysens resultat er den gennemsnitlige behandlingens længde af dupilumab.

Tabel 3-5. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Dupilumab	TCS	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	30.542	27.024	3.519
Patientomkostninger	11.782	10.331	1.451
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udført en lang række følsomhedsanalyser, hvor forskellige inputs i den sundhedsøkonomiske analyse ændres med $\pm 20\%$. Dog er der ikke udført en analyse, der undersøger, hvilken effekt det vil have at ændre behandlingens længde. Medicinrådet vurderer, at det parameter, der har den største indflydelse på analysens resultat, er behandlingens længde af dupilumab. Derfor udarbejdes denne følsomhedsanalyse og præsenteres som den eneste følsomhedsanalyse i Tabel 3-6.

Tabel 3-6. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			■
Behandlingslængde	30 måneders behandlingens længde	Se afsnit 3.1	■

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 50 patienter under 6 år vil være kandidater til behandling med dupilumab. Derudover forventes der årligt at være en incidens på 11 nye patienter, der kandiderer til behandlingen. Ansøgers adspurgte kliniker mener, at incidensen har været stabil de seneste år. Ansøger har en forventning om, at ca. 75 % af de patienter, der kandiderer til behandlingen, vil blive behandlet, mens 25 % vil fravælge den af forskellige årsager.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at der er ca. 30-50 patienter under 6 år med den pågældende indikation, og der efterfølgende årligt vil være ca. 10-20 nye patienter, der kandiderer til behandlingen.

Ansøgers antagelse om, at ca. 25 % af de patienter, der er kandidater til behandlingen, vil fravælge den af forskellige årsager, finder Medicinrådet realistisk.

I Tabel 4-1 vises Medicinrådets estimerede antal patienter, der kandiderer til behandlingen.



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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Dupilumab + TCS	30	30	30	30	30
TCS	10	10	10	10	10
Anbefales ikke					
Dupilumab + TCS	0	0	0	0	0
TCS	40	40	40	40	40

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

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. 842.000 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]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Diskussion

Dupilumab i kombination med lokalbehandling har væsentlig bedre effekt end placebo i kombination med lokalbehandling, på tværs af effektmål.

I denne vurdering er dupilumab sammenlignet med placebo, selv om der i praksis anvendes andre systemiske behandlinger. Der findes imidlertid ikke studier, som dokumenterer effekten af de traditionelle systemiske behandlinger hos børn. I Medicinrådets vurdering af dupilumab til børn fra 6-11 år blev studier vedr. methotrexat, ciclosporin og azathioprin inddraget, men data herfra kunne ikke anvendes til sammenligning på grund af for store forskelle mellem studierne. Dog blev det vurderet, at nogle data kunne indikere en bedre effekt af dupilumab end de øvrige systemiske behandlinger.



Medicinrådet lægger vægt på, at dupilumab er den eneste systemiske behandling, som har indikation til børn under 6 år. De nuværende systemiske behandlinger kan fortsat være det bedste behandlingsvalg til nogle børn.

Dupilumab administreres ved injektioner, hvilket kan være problematisk hos små børn og kan være årsag til fravalg af behandlingen. Behandling med methotrexat og ciclosporin kræver dog hyppige kontrolblodprøver, da disse behandlinger potentielt er toksiske. Disse blodprøver kan være vanskelige at gennemføre på grund af behov for stase og selve stikket. Kontrolblodprøver er ikke påkrævet ved behandling med dupilumab.

Dupilumab har vist sig ikke at være effektivt til svær ansigtseksem (*head and neck dermatitis*) hos voksne (Vitrup et al., 2023). Da denne form for eksem ikke forekommer hos børn, vil det ikke være en begrænsning i anvendelsen af dupilumab.



6. Referencer

1. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491–8.
2. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2006;19(2):104–7.
3. Vittrup I, Krogh NS, Larsen HHP, Elberling J, Skov L, Ibler KS, et al. A nationwide 104 weeks real-world study of dupilumab in adults with atopic dermatitis: Ineffectiveness in head-and-neck dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [internet]. 2023; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36606551>
4. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem. *Rationel Farmakoterapi* [internet]. 2010;(8). Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2010/Rationel-farmakoterapi-8-2010/Behandling-af-atopisk-eksem>
5. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
6. Schram ME, Spuls PH, Leeflang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012;67(1):99–106.
7. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure. *Arch Dermatol*. 2004;140(12).
8. 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.
9. Lewis V, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2004;9(2):169–80.
10. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(6):1344–54.
11. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–37.



12. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis. 2019.
13. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [internet]. Rationel Farmakoterapi 8. 2010. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedstidsskriftet/2010/maanedstidsskrift_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
14. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(2p1):307–14.
15. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
16. Lægemiddelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresumé.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
17. Dansk Dermatologisk Selskab. Ciclosporin DDS vejledning [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://dds.nu/wp-content/uploads/2020/12/DDS_instruks_ciclosporin_Version1_2020.pdf
18. 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.
19. Carolyn R. Charman, BM, BCh, MRCP; Andrea J. Venn, PhD, MSc; Hywel C. Williams, PhD F. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1513–9.
20. 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.
21. 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.
22. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):734–59.



23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Farazi A, Jui V, Andrew F. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161.
27. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Dupixent (Dupilumab). 2023 okt.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

Formand

Lars Nielsen
Konsulent

Indstillet af

Region Hovedstaden

Medlemmer

Deltager ikke

Region Nordjylland

Udpegning i gang

Region Midtjylland

Charlotte Gotthard Mørtz
Professor, overlæge

Region Syddanmark og Dansk Dermatologisk Selskab

Deltager ikke

Region Sjælland

*Kan ikke opfylde Medicinrådets
habilitetskrav*

Region Hovedstaden

Cathrine Nørgaard Peulicke
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Rasmus Huan Olsen
Afdelingslæge, klinisk lektor

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Deltager ikke

Dansk Sygepleje Selskab

Majbrit Høite Hansen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Kristian Fredløv Mose
Afdelingslæge

Inviteret af formanden



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Bilag 1: baselinekarakteristika

Baselinekarakteristika for patienter inkluderet i LIBERTY AD PRESCHOOL

	Dupilumab + TCS (n = 63)	Placebo + TCS (n = 62)
Sygdomsvarighed, år (SD)	3,4 (1,3)	3,4 (1,3)
EASI, score 0-72 (SD)	35,1 (13,9)	33,1 (12,2)
Kløe, score 0-10 (SD)	7,5 (1,3)	7,6 (1,5)
Involveret kropsoverfladeareal, % (SD)	59,3 (22,5)	57,4 (20,9)
POEM, score 0-28 (SD)	23,1 (4,5)	23,3 (4,0)
SCORAD, score 0-103 (SD)	72,7 (13,0)	72,2 (11,4)
CDLQI, 0-30 (SD)	17,5 (5,4)	17,7 (6,3)
IDLQI, 0-30 (SD)	17,4 (5,4)	17,1 (5,4)
Mindst en atopisk eller allergisk komorbiditet, n (%)	66 (80)	65 (83)
Fødevarerallergi, n (%)	55 (66)	55 (71)
Allergisk høfeber, n (%)	35 (42)	36 (46)
Astma, n (%)	20 (24)	21 (27)
Nældefeber, n (%)	14 (17)	15 (19)
Allergisk conjunktivitis, n (%)	4 (5)	3 (4)
Tidligere systemisk behandling	24 (29)	22 (28)
Glukokortikosteroider, n (%)	16 (19)	14 (18)
Non-steroid immunsuppressiva, n (%)	13 (16)	12 (15)
Ciclosporin, n (%)	10 (12)	7 (9)
Methotrexat, n (%)	4 (5)	7 (9)
Mycophenolat, n (%)	1 (1)	1 (1)
Azathioprin, n (%)	0	1 (1)



Bilag 2: Resultater fra LIBERTY AD PRESCHOOL (subgruppen med svær eksem, fortrolige data)

Øversigt over dikotome effektestimater efter 16-ugers behandling. Data er fra LIBERTY AD PRESCHOOL (subgruppen af patienter med svær atopisk eksem)

Effektmaal	Dupilumab + TCS n/N (% [95% CI])	Placebo + TCS n/N (% [95% CI])	Forskel, %-point [95% CI]	RR [95 % CI]
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad				
EASI 75	29/63 (46%)	4/62 (7%)	39%	
SCORAD 50				
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret				
POEM ≥3				
Kløe				
NRS ≥3				

n, antal hændelser; N, antal patienter i analysen; CI, konfidensinterval; EASI, *Eczema Area and Severity Index*

Øversigt over kontinuerte effektestimater efter 16-ugers behandling. Data er fra LIBERTY AD PRESCHOOL (subgruppen af patienter med svær atopisk eksem)

Effektmaal	Dupilumab + TCS gennemsnitlig ændring	Placebo + TCS gennemsnitlig ændring	Forskel [95 % CI]
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad			
EASI cfb, % (SE)	-55 (5,01) N = 63	-10,3 (5,16) N = 62	
Livskvalitet			
CDLQI			
IDLQI			

TCS, binyrebarkhormoncreme, SD, standardafvigelse; SE, standardfej; EASI, *Eczema Area and Severity Index*; CDLQI, *Children's Dermatology Life Quality Index*; IDLQI, *Infants' Dermatitis Quality of Life Index*

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk