

Medicinrådets protokol for vurdering af dupilumab til behandling af moderat til svær atopisk eksem (12-17 år)

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

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

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

Om protokollen

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

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

Dokumentoplysninger

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

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 2019

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Forkortelser

CDLQI:	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CI:	Konfidensinterval
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i> (system til vurdering af evidens)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IL:	Interleukin
MCID:	<i>Minimal Clinically Important Difference</i> (mindste klinisk relevante forskel)
NRS:	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR:	Odds ratio
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
RR:	Relativ risiko
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (Topikale glukokortikoider)

3 Formål

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

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

4 Baggrund

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

Fagudvalget anerkender to måder at definere sværhedsgraden af atopisk eksem:

1. Sværhedsgraden vurderes med enten Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), ud fra udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen. Sværhedsgraden ifølge SCORAD kan være mild (< 25), moderat (25-50) eller svær (> 50) og ifølge EASI moderat (7,1-21), svær (21,1-50), rigtig svær (50,1-72). Moderat til svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskorationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2].
2. Hos nogle optræder eksem med en mindre udbredelse, men med svær grad af hudaffektion lokaliseret til mindre områder af huden. Dette kaldes svær lokaliseret eksem, selvom der ikke nødvendigvis er tale om svær eksem defineret ved EASI eller SCORAD. Hos unge er det svære lokaliserede eksem ofte lokaliseret til hoved-hals-området eller hænder og dermed meget synlige hudområder. Dette kan være af stor psykosocial betydning for patienten. Fagudvalget mener, at der derfor også bør tages højde for patientperspektivet i vurderingen af eksemets sværhedsgrad, og at spørgeskemaer rettet mod livskvalitet (CDLQI) og patientens oplevede sværhedsgrad af eksem (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) er mere retvisende til vurdering af sværhedsgrad hos denne population.

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

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

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

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

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

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

4.1 Nuværende behandling

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

Den farmakologiske behandling af atopisk eksem sigter mod at forebygge episoder med opblussen (flares) samt, når sådanne episoder opstår, at afkorte perioden, indtil sygdommen igen er stabiliseret [1]. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele.

Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, steroidcreme) førstevalg til moderat til svær atopisk eksem. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige smøring med TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Som andet valg, efter at behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvor behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkningsprofilen, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI) benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. Som tillægsbehandling til lokalbehandling kan lysterapi benyttes [2]. Lysterapi er dog tidskrævende og kan være svært for unge at få til at passe ind i hverdagen med skolegang og fritidsaktiviteter.

Systemisk behandling

De systemiske behandlinger, der anvendes til behandling af atopisk eksem, er methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin. Ingen af disse lægemidler har atopisk eksem som indikation, men har været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som standardbehandling over en længere årrække, til patienter (både børn og voksne) som har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling. Ciclosporin er den eneste systemiske behandling, der er godkendt til behandling af svær atopisk eksem. Ciclosporin er dog ikke anbefalet til patienter under 16 år [9].

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

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

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

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

4.2 Dupilumab

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

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

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

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

Dupilumab gives som subkutane injektioner i låret eller abdomen.

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

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

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af dupilumab og optimeret lokalbehandling sammenlignet med systemisk behandling og optimeret lokalbehandling til patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling?

Population

Patienter i alderen 12-17 år med moderat til svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling. Utilstrækkelig effekt vurderes efter mindst 3 måneders behandling, ud fra en lægelig vurdering og samtale med patienten.

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

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

Intervention

Dupilumab, subkutan injektion:

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

Optimeret lokalbehandling:

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

Komparator

I praksis anvendes optimeret lokalbehandling samt systemiske behandlinger. Af de systemiske behandlinger er ciclosporin godkendt fra 16 år til atopisk eksem (og anvendes under 16 år off-label), mens de øvrige systemiske behandlinger ikke er godkendt til indikationen atopisk eksem (men anvendes off-label). Af behandlingerne vælges den bedste tilgængelige baseret på en helhedsvurdering af den enkelte patient.

De relevante komparatorer er en af følgende:

- Azathioprine: 1-3 mg/kg/dag
- Methotrexat: 0,3-0,6 mg/kg (ikke over 25 mg) ugentligt
- Mycophenolat mofetil: hos børn 30-50 mg/kg/dag
- Ciclosporin: 2-5 mg/kg. Der opstartes på 5 mg/kg og reduceres gradvist, afhængigt af effekt og bivirkninger.

Effektmål

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

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål til klinisk spørgsmål 1 (patienter i alderen 12-17 år med kronisk moderat til svær atopisk eksem, som har haft utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling og én systemisk behandling, eller vurderes ikke at være kandidater til nuværende systemisk behandling). For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

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

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

5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

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

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

Intervention

Dupilumab, subkutan injektion.

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

Optimeret lokalbehandling:

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

Komparator

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

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

Effektmål

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

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

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

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

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

5.3 Valg af effektmål

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

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

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

Kritiske effektmål

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad

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

Eczema Area and Severity Index (EASI): EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradninger og lichenisering. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive tegn på atopisk eksem [12,13]. Der findes flere udgaver, f.eks. EASI-75: Andelen af patienter, der har en forbedring på minimum 75 % på skalaen. Desuden EASI-50 og EASI-90. Fagudvalget vurderer, at EASI er et præcist og velvalideret måleredskab for eksemudbredelses- og sværhedsgrad, der har direkte betydning for livskvalitet og søvn. Der er ikke angivet faste retningslinjer for hvor stor en reduktion skal være for at være klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på 75 % på skalaen vil være af stor betydning for den enkelte patient, og at andelen af patienter, der opnår en sådan reduktion, giver information om effekten af en behandling på udbredelse og sværhedsgrad af eksemet. En forskel på 10 procentpoint mellem grupperne vurderes at være mindste klinisk relevante forskel for EASI-75. Fagudvalget lægger vægt på, at behandlingsalternativerne (med deres kendte risiko for langtidsbivirkninger) ikke er optimale til den unge population.

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

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

Eksemudbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret

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

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

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

Bivirkninger (adverse reactions)

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

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

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

Fagudvalget ønsker desuden at foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméet for lægemidlet.

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

Livskvalitet

Fagudvalget anser livskvalitet som et kritisk effektmål, da det drejer sig om en kronisk og for de svære tilfælde invaliderende sygdom. Livskvalitet ønskes opgjort med spørgeskemaet Dermatology Life Quality Index (DLQI) for patienter over 16 år, og Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) for patienter i alderen 12-16 år [13]. DLQI er udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [15]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet [15,16]. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret til 4 for DLQI [17]. Der er i litteraturen ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for CDLQI, men det antydes, at den kan være mindre for børn, omkring 2,5 [14]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for hele aldersgruppen af 12-17-årige bør være 4.

Vigtige effektmål

Bivirkninger (adverse reactions)

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

Se beskrivelse af effektmålet bivirkninger under Kritiske effektmål.

Kløe

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

Episoder med opblussen

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

6 Litteratursøgning

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

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Inklusionskriterie:

- Studiedesign: RCT

7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8 Andre overvejelser

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

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

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

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

9 Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem [Internet]. *Rationel Farmakoterapi* 8. 2010. Available from: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2010/maanedsbld_nr_8_august_2010/behandling_af_atopisk_eksem#
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis [Internet]. 2019. Available from: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
3. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;74(3):491–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.043>
4. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2004 [cited 2017 Sep 12];84(3):205–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202837>
5. Grant L, Seiding Larsen L, Trennery C, Silverberg JI, Abramovits W, Simpson EL, et al. Conceptual Model to Illustrate the Symptom Experience and Humanistic Burden Associated With Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents. *Dermat contact, atopic, Occup drug* [Internet]. 30(4):247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31261226>
6. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Sep 12];130(6):1344–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674912011219>
7. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017;13(5):425–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2017.1298443>
8. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindsvlev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2001 Mar;144(3):523–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11260009>
9. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [Internet]. 2017. Available from: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
10. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(24):2335–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610020>
11. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Sep 12];74(2):288–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685719>
12. Carolyn R. Charman, BM, BCh, MRCP; Andrea J. Venn, PhD, MSc; Hywel C. Williams, PhD F. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol* [Internet]. 2004;140(12):1513–9. Available from:

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

13. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 Oct;169(4):734–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23679682>
14. Simpson EL, Paller AS, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Feldman SR, Silverberg JI, et al. Crisaborole Ointment Improves Quality of Life of Patients with Mild to Moderate Atopic Dermatitis and Their Families. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2018 Dec;8(4):605–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345457>
15. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):502–7.
16. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 11];96(7):978–80. Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2433>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem

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

Medicinrådets sekretariat

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

11 Bilag 1 – Søgeprotokoller

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

#1	Dermatitis, Atopic[mh]	
#2	atopic[tiab] AND (eczema[tiab] OR dermatitis[tiab])	Søgetermer for populationen
#3	neurodermatitis[tiab]	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	dupilumab[nm]	
#6	dupilumab[tiab] OR Dupixent*[tiab] OR REGN668[tiab] OR REGN-668[tiab] OR SAR231893[tiab] OR SAR-23189[tiab]	
#7	Azathioprine[mh]	
#8	azathioprine[tiab] OR Immuran*[tiab] OR Imuran*[tiab] OR Imurel*[tiab]	
#9	Methotrexate[mh]	
#10	methotrexate[tiab] OR amethopterin[tiab] OR Mexate*[tiab]	Søgetermer for interventionen/komparatorer
#11	Cyclosporine[mh]	
#12	ciclosporin[tiab] OR ciclosporine[tiab] OR cyclosporin[tiab] OR cyclosporine[tiab] OR sandimmun*[tiab] OR sandimmune*[tiab] OR ciqorin*[tiab] OR Neoral*[tiab]	
#13	Mycophenolic Acid[mh]	
#14	mycophenolate[tiab] OR mycophenolic[tiab] OR Cellcept*[tiab] OR Myfortic*[tiab] OR RS61443[tiab] OR RS-61443[tiab]	
#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	
#16	#4 AND #15	Søgestreng for indirekte sammenligning
#17	Child[mh:noexp]	Afgrænsning til børn/unge
#18	child*[tiab] OR pediatric[tiab] OR pediatrics[tiab] OR paediatric[tiab] OR paediatrics[tiab] OR boy[tiab] OR boys[tiab] OR girl[tiab] OR girls[tiab] OR schoolchild[tiab]	
#19	12 years[tiab] OR under 18 years[tiab]	
#20	Adolescent[mh]	
#21	adolescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR juvenile[tiab] OR youth[tiab] OR young[tiab] OR minor[tiab] OR minors[tiab] OR pubescen*[tiab]	
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	
#23	#16 AND #22	
#24	(Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Afgrænsning til RCT (Cochrane filter)
#25	#23 AND #24	
#26	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#27	#25 NOT #26	Endelig søgning

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

#1	[mh "Dermatitis, Atopic"]	
#2	(atopic NEAR/2 (eczema OR dermatitis)):ti,ab,kw	Søgetermer for populationen
#3	neurodermatitis:ti,ab	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	(dupilumab OR Dupixent* OR REGN668 OR "REGN 668" OR SAR231893 OR "SAR 23189"):ti,ab,kw	
#6	[mh Azathioprine]	Søgetermer for interventionen/komparatorer
#7	(azathioprine OR Immuran* OR Imuran* OR Imurel*):ti,ab,kw	
#8	[mh Methotrexate]	
#9	(methotrexate OR amethopterin OR Mexate*):ti,ab,kw	
#10	[mh Cyclosporine]	
#11	(ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporin OR cyclosporine OR sandimmun* OR sandimmune* OR ciqorin* OR Neoral*):ti,ab,kw	
#12	[mh "Mycophenolic Acid"]	
#13	(mycophenolate OR mycophenolic OR Cellcept*OR Myfortic* OR RS61443 OR "RS 61443"):ti,ab,kw	Søgestreng for indirekte sammenligning
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	
#15	#4 AND #14	Afgrensning til børn/unge
#16	[mh ^Child]	
#17	[mh ^Adolescent]	
#18	(child* OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR boy OR boys OR girl OR girls OR schoolchild):ti,ab,kw	
#19	("12 years" OR "under 18 years"):ti,ab,kw	
#20	(adolescen* OR teen* OR juvenile OR youth OR young OR minor OR minors OR pubescen*):ti,ab,kw	
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	
#22	#15 AND #21	
#23	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#24	NCT*:au	
#25	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#26	#23 OR #24 OR #25	
#27	#22 NOT #26	Endelig søgning

12 Versionslog

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